



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 07 NOV. 2001

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (1) 42 93 59 30  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)



**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DATE DE REMISE DES PIÈCES <b>28/4/99</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL <b>99 05398 -</b> DÉPARTEMENT DE DÉPÔT <b>75</b> DATE DE DÉPÔT <b>28 AVR. 1999</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b>  <b>WARNER-LAMBERT COMPANY</b> <b>c/o PARKE-DAVIS</b> <b>Monsieur Bernard DURNING</b> <b>3-9, rue de la Loge - BP 100</b> <b>94265 Fresnes cedex</b>  n° du pouvoir permanent <b>7159</b> références du correspondant <b>5882 FRAN</b> téléphone <b>01 40 96 75 16</b> date	
<b>2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle</b> <input checked="" type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> demande divisionnaire <input type="checkbox"/> certificat d'utilité <input type="checkbox"/> transformation d'une demande de brevet européen <input checked="" type="checkbox"/> demande initiale <input checked="" type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> certificat d'utilité n° <b>Établissement du rapport de recherche</b> <input type="checkbox"/> différé <input checked="" type="checkbox"/> immédiat Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <b>Titre de l'invention (200 caractères maximum)</b> <b>Nouvelles 1-Amino Triazolo [4,3-a] Quinazoline-5-ones inhibitrices de Phosphodiesterases IV.</b>			
<b>3 DEMANDEUR (S)</b> n° SIREN Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination <b>WARNER-LAMBERT COMPANY</b>  Nationalité (s) Adresse (s) complète (s) <b>201 Tabor Road</b> <b>Morris Plains</b> <b>New Jersey 07950 -</b>		code APE-NAF Forme juridique  Pays <b>U.S.A.</b>	
En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre <input type="checkbox"/>			
<b>4 INVENTEUR (S)</b> Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée			
<b>5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b> <input type="checkbox"/> requise pour la 1ère fois <input type="checkbox"/> requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission			
<b>6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE</b> pays d'origine                      numéro                      date de dépôt                      nature de la demande			
<b>7 DIVISIONS</b> antérieures à la présente demande n°                      date                      n°                      date			
<b>8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (nom et qualité du signataire) <b>Bernard DURNING</b> <b>Adjoint, Service Brevets</b>		SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION      SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI	

**Division Administrative des Br vêts**

**DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR**

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

N° d'enregistrement national

99 05 398

**Titre de l'invention :**

Nouvelles 1-Amino Triazolo [4,3-a] Quinazoline-5-ones inhibitrices de Phosphodiesterases IV.

**Le (s) soussigné (s)**

WARNER-LAMBERT COMPANY

**désigne (nt) en tant qu'inventeur (s)** (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

GAUDILLIERE Bernard : 28, rue de Zilina, 92000 Nanterre

LAVALETTE Rémi : 5, rue Léontine Sohier, 91160 Longjumeau

ANDRIANJARA Charles : 3, rue Auguste Daix, 94260 Fresnes

**NOTA** : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

28 avril 1999



Bernard DURNING



# DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDECATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
6, 10, 16, 17				26 01 2000	07 FEV. 2000 L A
31 72 75				26 01 2000	07 FEV. 2000 L A
76 51				26 01 2000	07 FEV. 2000 L A

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention «R.M.» (revendications modifiées).

## Nouvelles 1-Amino Triazolo [4,3-a] Quinazoline-5-ones inhibitrices de Phosphodiesterases IV

### Domaine de l'invention

- 5 La présente invention est relative à de nouvelles triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones utiles pour la préparation de médicaments permettant de traiter des affections relevant d'une thérapie par un inhibiteur de phosphodiesterases 4. Ces médicaments sont utiles notamment comme anti-inflammatoires, anti-allergiques, bronchodilatateurs, ou anti-asthmatiques.

### 10 Arrière-plan technologique de l'invention

L'adénosine 3', 5'-monophosphate cyclique (AMPc) est un second messager intracellulaire ubiquitaire, intermédiaire entre un premier messager (hormone, neurotransmetteur, ou autacoïde) et les réponses fonctionnelles cellulaires : le premier messager stimule l'enzyme responsable de la synthèse de l'AMPc ; l'AMPc intervient alors, selon les cellules en cause, dans de très nombreuses

15 fonctions : métaboliques, contractiles, ou sécrétoires.

Les effets de l'AMPc prennent fin lorsqu'il est dégradé par les phosphodiesterases des nucléotides cycliques, enzymes intracellulaires qui catalysent son hydrolyse en adénosine 5'-monophosphate inactive.

On distingue chez les mammifères au moins sept grandes familles de phosphodiesterases des

20 nucléotides cycliques (PDE) numérotées de 1 à 7 selon leur structure, leur comportement cinétique, leur spécificité de substrat, ou leur sensibilité à des effecteurs (Beavo J.A. *et al.* (1990) Trends Pharmacol. Sci. 11, 150-155. Beavo J.A. *et al.* (1994) Molecular Pharmacol. 46, 399-405). Les PDE4 sont spécifiques de l'AMPc.

Des composés inhibiteurs non spécifiques de phosphodiesterases sont connus, qui inhibent plusieurs

25 familles d'enzymes. C'est le cas de certaines méthylxanthines comme la théophylline. Ces composés ont un index thérapeutique faible, notamment en raison de leur action sur des types de PDE présents dans des cellules autres que les cellules ciblent. A l'inverse, certaines familles de PDE peuvent être inhibées sélectivement par divers agents pharmacologiques : l'hydrolyse des nucléotides cycliques est ralentie et donc leur concentration augmente dans les seules cellules où se trouve le type de PDE

30 sensible à l'inhibiteur.

Un intérêt particulier se manifeste pour les phosphodiesterases 4 (PDE4), qui ont été identifiées dans de nombreux tissus dont le système nerveux central, le cœur, l'endothélium vasculaire, le muscle lisse vasculaire et celui des voies aériennes, les lignées myéloïdes et lymphoïdes.

Une augmentation de l'AMPc dans les cellules impliquées dans l'inflammation inhibe leur activation

35 : inhibition de la synthèse et de la libération de médiateurs au niveau des mastocytes, des

monocytes, des polynucléaires éosinophiles et basophiles, inhibition du chimiotactisme et de la dégranulation des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, inhibition des divisions et de la différenciation des lymphocytes.

Les cytokines, notamment TNF et interleukines, produites par différents types de leukocytes comme les lymphocytes T et les polynucléaires éosinophiles, jouent un rôle important dans le déclenchement des manifestations inflammatoires en particulier en réponse à une stimulation par un allergène au niveau des voies respiratoires.

D'autre part, l'AMPc diminue le tonus des fibres musculaires lisses des voies aériennes ; les inhibiteurs de PDE4 déterminent une bronchorelaxation.

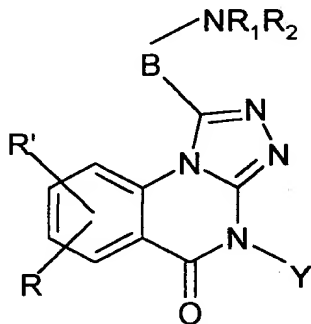
On pourrait donc s'attendre à ce que des inhibiteurs sélectifs de PDE4 possèdent une activité thérapeutique comme médicaments anti-inflammatoires, anti-allergiques, bronchodilatateurs, et dans le traitement de l'asthme, où l'on observe une infiltration des voies aériennes par des cellules inflammatoires et une bronchoconstriction.

La théophylline est très largement utilisée depuis longtemps dans le traitement de l'asthme, et bien que son mécanisme d'action soit complexe, l'inhibition de PDE contribue à son action, mais aussi à certains effets indésirables comme les nausées et les céphalées.

Depuis quelques années une recherche extensive a été menée pour l'obtention et la mise au point d'inhibiteurs puissants de PDE4. Elle s'avère difficile du fait que beaucoup des inhibiteurs potentiels de PDE4 ne sont pas dénués d'activité sur les phosphodiesterases des autres familles.

A ce jour, le manque de sélectivité des inhibiteurs de PDE4 représente donc un problème important, étant donné l'étendue des fonctions régulées par l'AMPc. Il existe donc un besoin pour des inhibiteurs puissants et sélectifs de PDE4, c'est-à-dire n'ayant pas d'action vis-à-vis des PDE appartenant à d'autres familles.

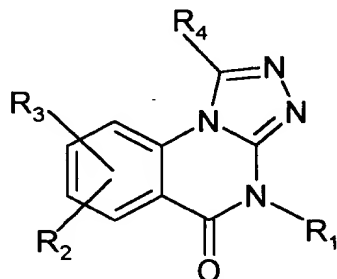
Le brevet européen EP 0076199 décrit des composés ayant la formule générale suivante :



dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent H, halogène, alkyle C<sub>1-3</sub>, alcoxy ou nitro ; Y représente un groupe alkyle, cycloalkyle C<sub>3-8</sub>, alkenyle C<sub>2-4</sub>, aryle ou aralkyle et B

représente  $(CH_2)_n$  avec  $n = 1, 2, 3$  ou  $CH(CH_3)$ . L'utilisation de ces composés est proposée pour le traitement de l'asthme, la bronchite et les désordres allergiques.

Le brevet DDR158549 décrit des composés ayant la formule générale suivante :

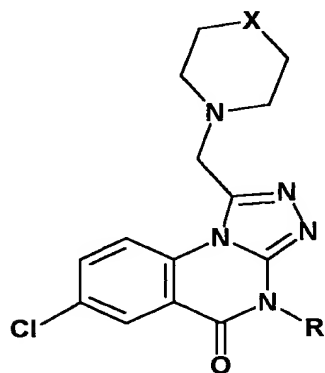


5

dans laquelle  $R_1$  représente H, alkyle ou aryle ;  $R_2$  et  $R_3$  représentent H, alkyle, halogène, OH, SH, O-alkyle, S-alkyle ;  $R_4$  représente H, alkyle, halogénoalkyle, OH, SH, O-alkyle, S-alkyle,  $SO_2$ -alkyle,  $NH_2$ , SCN, aryle,  $(CH_2)_nCOO$ alkyle et  $n = 0$  à 2. L'utilisation de ces composés est proposée à titre de diurétiques et d'antianaphylactiques.

10

Ram et al., dans J.Prakt.Chem, 1990, 332(5), 629-39 décrivent des composés ayant la formule générale suivante :



(X)  $R=CH_3, C_2H_5$   
 $X= C, NH, N-CH_3, N-Ar$

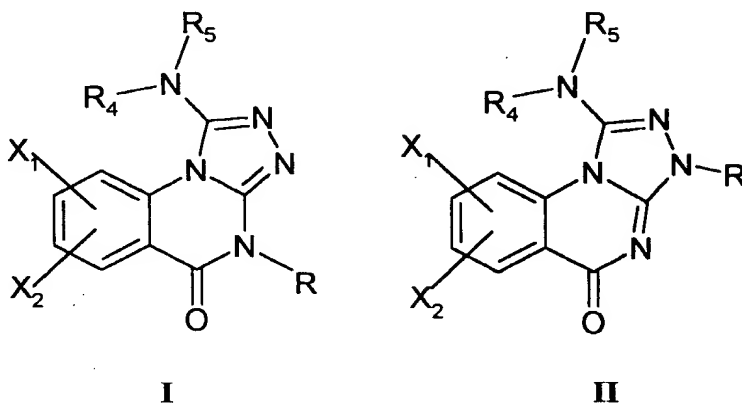
L'utilisation de ces composés est proposée pour le traitement de l'hypertension.

15

20

## Sommaire de l'invention

L'invention concerne les triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones de formule I ou II :

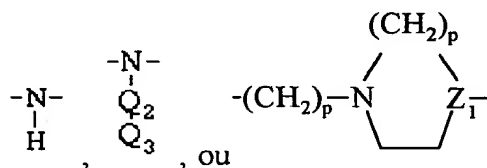


5

I et II étant des isomères de position du groupe R sur les azotes 3 ou 4, dans lesquelles :

- $X_1$  et  $X_2$ , semblables ou différents, représentent :
  - hydrogène, hydroxy, halogène, amino, nitro, mercapto, cyano, carboxy,
  - alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $-S(O)_m R_8$  dans lequel m est 0,1 ou 2 et  $R_8$  est un alkyle inférieur, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes,
  - $-CO-Q_1-Q_2-Q_3$  dans lequel :

$-Q_1-$  est : une liaison de valence simple,  $-O-$ ,



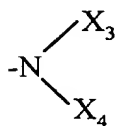
de 0 à 3, et  $Z_1$  est  $CH$ , N ou O,

$-Q_2-$  est :

a)  $-(CH_2)_q-$ , q étant égal à 0, 1, 2, 3, ou 4, ou

b)  $-(CH_2-CH_2-O)_r-$ , r étant égal à 2, 3, ou 4, et

$-Q_3$  est :  $-H$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-O-CO-$ ,  $X_3$ ,  $-NHX_3$  ou



dans lequel  $X_3$  et  $X_4$ , semblables ou différents, représentent un groupement alkyle inférieur,  $X_3$  et  $X_4$  pouvant être liés pour former un cycle, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N,

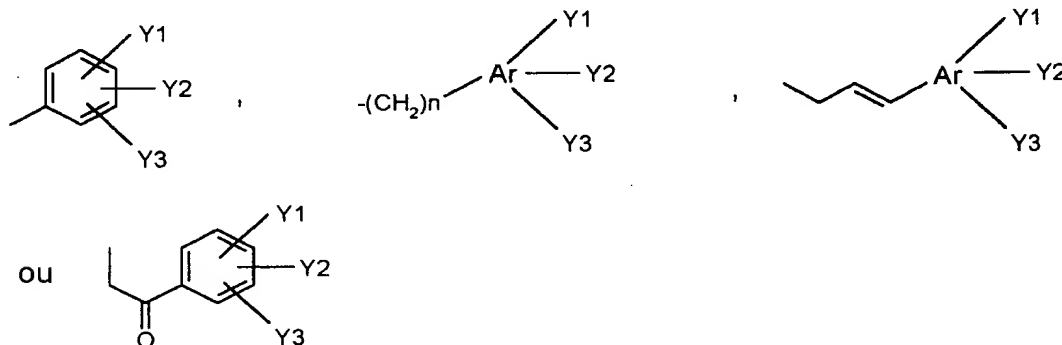
20

- $\text{-NH-R}_1$  dans lequel  $\text{R}_1$  représente un groupement alkyle inférieur, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, alcoxy inférieur ou  $\text{-CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$ , ou

$\text{-NR}_2\text{R}_3$  dans lequel  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$ , semblables ou différents, représentent un alkyle inférieur, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, halogène, cyano, alcoxy inférieur ou  $\text{-CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$ ,  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  pouvant être liés pour former un cycle, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $\text{-CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$  ;

- R représente :

- alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, 2-, 3- ou 4-pyridylalkyle éventuellement substitué par un alkyle inférieur, un alcoxy inférieur, un groupement hydroxy, halogène ou amino,



dans lesquels :

- n est un nombre entier de 1 à 5,
- Ar est un cycle aromatique comprenant 5 ou 6 atomes incluant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $\text{-CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$  ;
- Y1, Y2 et Y3, semblables ou différents représentent :
  - hydrogène, hydroxy, mercapto, amino, nitro, halogène, cyano,  $\text{-CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$ ,
  - alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $\text{-S(O)}_m\text{R}_8$  dans lequel m est 0, 1 ou 2 et  $\text{R}_8$  est un alkyle inférieur, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes ; et

- R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, représentent :

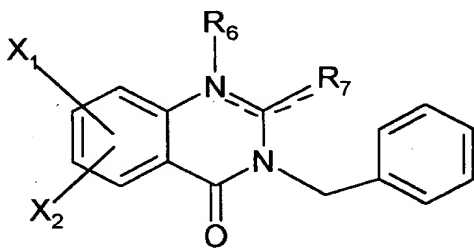
- alkyle inférieur, aralkyle, cycloalkyle ou cycloalkyl alkyle, lorsque R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont différents,
- alkyle inférieur, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> pouvant être liés pour former un cycle, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, phényle alkyle ou CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>, deux des atomes du cycle ainsi formé pouvant également faire partie d'un autre cycle choisi parmi phényle ou hétéroaryle comportant de 4 à 8 atomes incluant 1 à 4 hétéroatomes ;

éventuellement leurs formes racémiques et leurs isomères, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 15 Les composés de la présente invention sont utiles à titre d'inhibiteurs, notamment d'inhibiteurs sélectifs, de l'enzyme phosphodiesterase, et plus particulièrement l'enzyme PDE4.

L'invention concerne également des composés utilisés principalement à titre d'intermédiaires de synthèse des composés de formule I ou II. Ces composés intermédiaires ont la formule générale

20 III suivante :



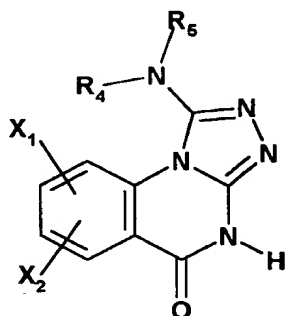
III

dans laquelle :

- X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment ;
- les traits pointillés représentent des doubles liaisons optionnelles ;
- R<sub>6</sub> est hydrogène ; et
- R<sub>7</sub> est S ou hydrazino ;

R<sub>7</sub> pouvant être lié à l'azote en R<sub>6</sub> pour former un cycle, particulièrement un triazole, éventuellement substitué par un groupement thioalkyle inférieur, mercapto ou halogène.

L'invention concerne également un procédé de fabrication des composés de formule I et II. Le procédé est caractérisé en ce qu'il comprend la réaction d'un composé de formule générale IV :



IV

dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment, avec un composé de formule générale

5

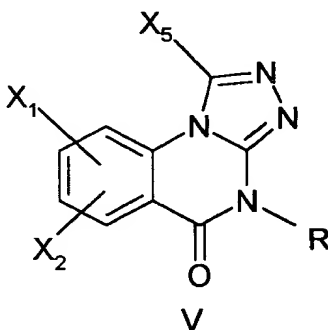


dans laquelle  $R$  est tel que défini précédemment et  $X'$  est un groupement halogène, particulièrement  $F$ ,  $Br$  ou  $Cl$ ,  $-OCOX_7$  ou  $-OSO_2X_7$  dans lesquels  $X_7$  est un groupement alkyle inférieur ou aryle ;

pour obtenir un mélange des composés de formule générale I et II qui sont ensuite éventuellement séparés.

10

Les composés de formule générale I peuvent également être préparés par un procédé caractérisé en ce qu'il comprend la réaction d'un composé de formule générale V :



V

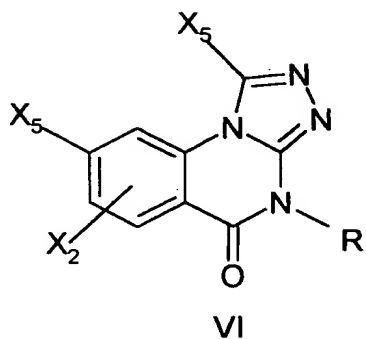
15 dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$  et  $R$  sont tels que définis précédemment et  $X_5$  est un groupement halogène, particulièrement  $F$ ,  $Br$  ou  $Cl$ ,  $-OCOX_7$ ,  $-OSO_2X_7$  ou  $-SO_2X_7$  dans lesquels  $X_7$  est un groupement alkyle inférieur ou aryle ; avec un composé de formule générale :



20 dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment, pour obtenir un composé de formule générale I.



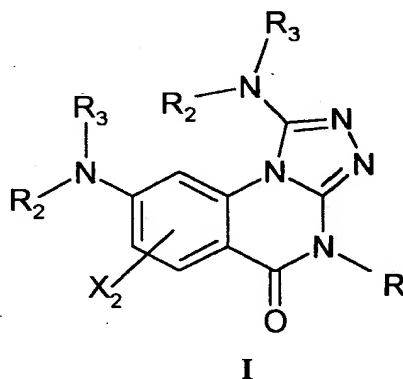
De façon particulière, lorsque  $X_1$  est  $-NR_2R_3$  et  $-NR_2R_3$  et  $-NR_4R_5$  sont identiques, les composés de formule I répondant à cette définition peuvent être obtenus en faisant réagir un composé de formule générale VI :



- 5 dans laquelle  $X_2$ ,  $X_5$  et R sont tels que définis précédemment, avec un composé de formule générale :

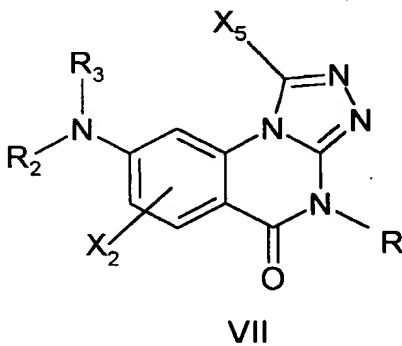


dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis précédemment, pour obtenir un composé de formule générale (I) :



10

Egalement de façon particulière, lorsque  $X_1$  est  $-NR_2R_3$  et  $-NR_2R_3$  et  $-NR_4R_5$  sont différents, les composés de formule I répondant à cette définition peuvent être obtenus en faisant réagir un composé de formule générale VII :

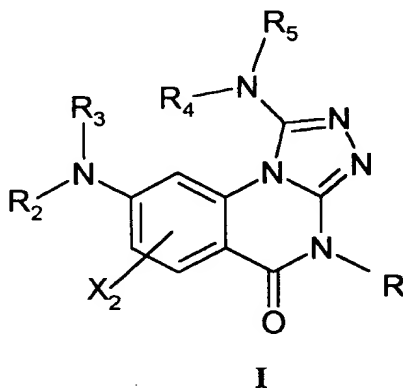


dans laquelle  $X_2$ ,  $X_5$ , R,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis précédemment,  
avec un composé de formule générale :



dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment,

5 pour obtenir un composé de formule générale (I) :



L'invention concerne également une composition pharmaceutique comprenant un composé de  
formule I ou II et un excipient acceptable en pharmacie.

10 L'invention concerne également l'utilisation d'un composé de formule I ou II pour la préparation  
d'un médicament destiné au traitement d'une maladie ou d'une affection relevant d'une thérapie  
par l'inhibition de phosphodiésterases, et plus particulièrement de la PDE4.

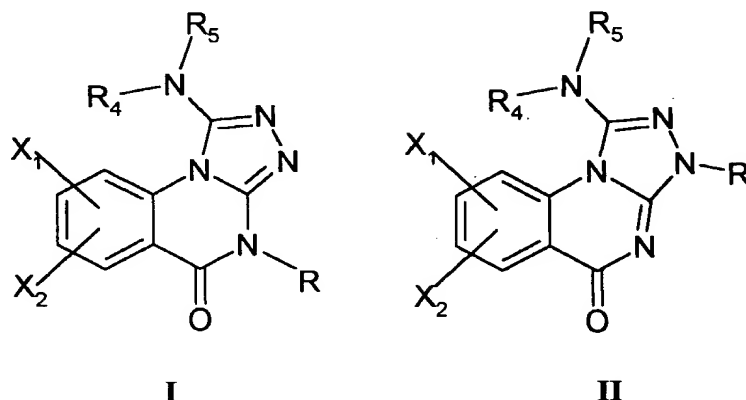
L'invention concerne également une méthode de traitement d'une maladie ou d'une affection  
15 relevant d'une thérapie par l'inhibition de phosphodiésterases, et plus particulièrement de la  
PDE4, ladite méthode comprenant l'administration à un patient d'une concentration efficace  
d'un composé de formule I ou II.

20

25

# Description détaillée de l'invention

La présente invention concerne donc les composés de formule générale I ou II :



dans lesquels  $X_1$ ,  $X_2$ , R,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment.

5

L'invention concerne particulièrement les composés de formule générale I ou II dans lesquels :

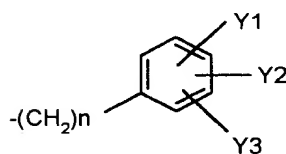
$X_1$  et  $X_2$  représentent un atome d'hydrogène, ou

$X_1$  représente un atome d'hydrogène et  $X_2$  est un groupement halogène, amino, alkyle inférieur, hydroxy ou  $-NR_2R_3$  dans lesquels  $R_2$  et  $R_3$  sont des alkyles inférieurs liés pour former un cycle,

10

R représente :

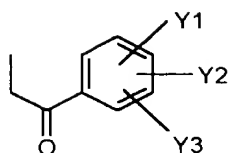
- un groupement alkyle inférieur, alcényle inférieur, 2-, 3- ou 4-pyridylalkyl éventuellement substitué sur le noyau pyridine par un alkyle inférieur, un halogène ou un hydroxy ;



15 dans lequel :

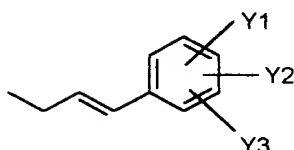
- n est un nombre entier de 1 à 3,
- $Y_1$ ,  $Y_2$  et  $Y_3$  représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement méthoxy,
- $Y_1$  et  $Y_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène et  $Y_3$  représente un groupement alkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes halogènes, alcoxy inférieur ou cyano, ou,
- $Y_1$  représente un atome d'hydrogène et  $Y_2$  et  $Y_3$ , semblables ou différents, représentent un groupement hydroxy, halogène ou alcoxy inférieur,

20



dans lequel :

- Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un atome d'hydrogène,
- Y1 et Y2 représentent chacun un atome d'hydrogène et Y3 représente un groupement alcoxy inférieur ou halogène, ou
- Y1 représente un atome d'hydrogène, Y2 représente un groupement alcoxy inférieur et Y3 représente un groupement  $-\text{CO}-\text{Q}_1-\text{Q}_2-\text{Q}_3$  ; ou



dans lequel :

- Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un atome d'hydrogène, et

$\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$ , semblables ou différents, représentent un alkyle inférieur,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  étant liés pour former un cycle.

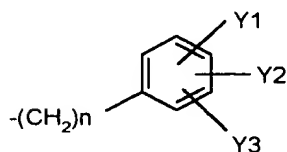
L'invention concerne plus particulièrement les composés de formule générale I dans lesquels :

$\text{X}_1$  représente un atome d'hydrogène,

$\text{X}_2$  représente un groupement halogène, amino, alkyle inférieur, hydroxy ou  $-\text{NR}_2\text{R}_3$  dans lequel  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  sont des alkyles inférieurs,

R représente :

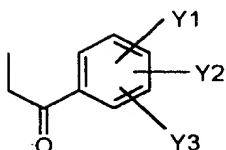
- un groupement alkyle inférieur, alcényle inférieur, 3-pyridylméthyle,



dans lequel :

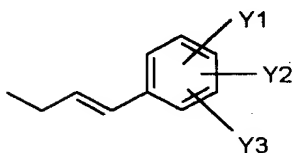
- n est un nombre entier de 1 à 3,

- Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement méthoxy, en particulier le 3, 4, 5-triméthoxy,
- Y1 et Y2 représentent chacun un atome d'hydrogène et Y3 représente un groupement alcoxy inférieur ou halogène,
- 5      - Y1 représente un atome d'hydrogène et Y2 et Y3, semblables ou différents, représentent un groupement alcoxy inférieur éventuellement ponté entre les deux oxygènes, tel que le 3,4-méthylènedioxy ;



dans lequel :

- 10      - Y1 représente un atome d'hydrogène, Y2 représente un groupement alcoxy inférieur et Y3 représente un groupement - CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub> ; ou



dans lequel :

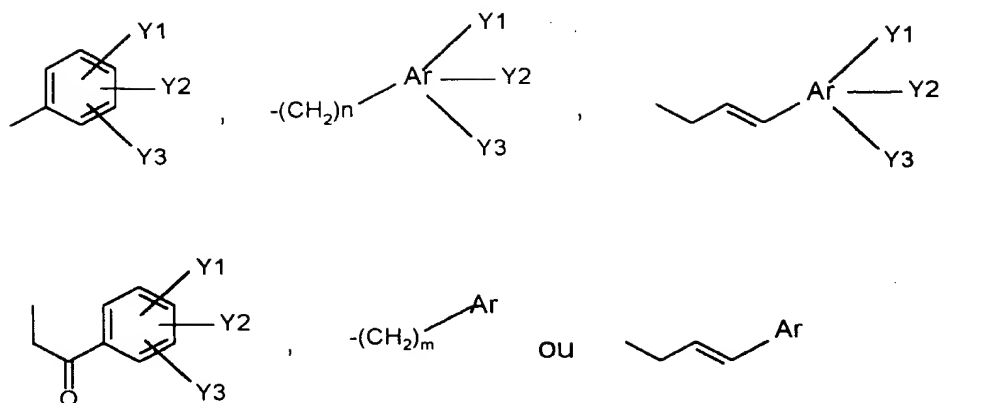
- Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un atome d'hydrogène, et
- 15      R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, semblables ou différents, représentent un alkyle inférieur, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> étant liés pour former un cycle.

L'invention concerne également des composés de formule générale I ou II dans lesquels :

- 20      X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis dans le sommaire de l'invention ; et

R représente :

- alcynyle inférieur, 2-, 3- ou 4-pyridylalkyle éventuellement substitué par un alkyle inférieur, un alcoxy inférieur, un groupement hydroxy ou halogène ,



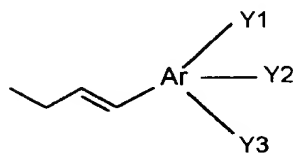
dans lesquels :

- n est un nombre entier de 1 à 5 et m est un nombre entier de 3 à 5 ;
- Ar est un cycle aromatique comprenant 5 ou 6 atomes incluant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou -CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub> ;
- Y1, Y2 et Y3, semblables ou différents représentent :
  - hydroxy, mercapto, amino, nitro, halogène, cyano, -CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou thioalkyle inférieur, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes.

Dans une autre de ses réalisations, la présente invention concerne des composés de formule générale I ou II dans lesquels :

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis dans le sommaire de l'invention ; et

R représente :



dans lequel :

- Ar est un cycle aromatique comprenant 5 ou 6 atomes incluant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N (les cycles aromatiques comprenant 6 atomes, dont éventuellement un atome d'azote, étant particulièrement préférés) et éventuellement ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou

plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $-\text{CO}-\text{Q}_1-\text{Q}_2-\text{Q}_3$  ;

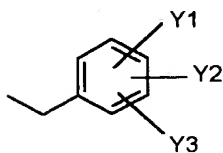
- Y1, Y2 et Y3, semblables ou différents représentent :

- hydrogène, hydroxy, mercapto, amino, nitro, halogène, cyano,  $-\text{CO}-\text{Q}_1-\text{Q}_2-\text{Q}_3$ , alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou thioalkyle inférieur, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes.

Dans une autre de ses réalisations, la présente invention concerne des composés de formule générale I ou II dans lesquels :

$\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  sont tels que définis dans le sommaire de l'invention ; et

R représente :



dans lequel :

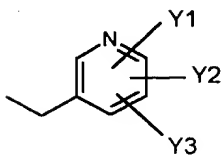
- Y1, Y2 et Y3, semblables ou différents représentent :

- hydroxy, mercapto, amino, nitro, halogène, cyano,  $-\text{CO}-\text{Q}_1-\text{Q}_2-\text{Q}_3$ , alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou thioalkyle inférieur, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes.

Dans une autre de ses réalisations, la présente invention concerne des composés de formule générale I ou II dans lesquels :

$\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  sont tels que définis dans le sommaire de l'invention ; et

R représente :



dans lequel :

- Y1, Y2 et Y3, semblables ou différents représentent :



- hydrogène, hydroxy, mercapto, amino, nitro, halogène, cyano,  $-\text{CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$ , alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou thioalkyle inférieur, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes.

5 Dans une autre de ses réalisations, la présente invention concerne des composés de formule générale I ou II dans lesquels :

$\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  sont tels que définis dans le sommaire de l'invention ; et :

- lorsque  $\text{X}_1$  et  $\text{X}_2$  représentent hydrogène,  $\text{R}$  n'est pas alkyle, phényle, benzyle ou  
10 allyle,
- lorsque  $\text{X}_1$  représente hydrogène et  $\text{X}_2$  représente 7-Cl ou  $\text{CH}_3$ ,  $\text{R}$  n'est pas un alkyle ; et
- lorsque  $\text{X}_1$  représente hydrogène,  $\text{X}_2$  n'est pas 8-Cl.

15 Parmi les groupements définis ci-dessus les substituants suivants sont particulièrement préférés :

- De façon générale pour les groupements  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{X}_3$ ,  $\text{X}_4$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  :

- halogène : F, Cl, Br, I, de préférence Br et Cl,
- alkyle inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 6, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone,
- 20 alcoxy inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 5, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone,
- alkylthio inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 5, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone,
- alcényle inférieur : comportant de 3 à 6, de préférence de 3 à 4 atomes de carbone,  
25 plus particulièrement allyle,
- alcynyle inférieur : comportant de 3 à 6, de préférence de 3 à 4 atomes de carbone, plus particulièrement propargyle,
- 2-, 3- ou 4-pyridylalkyle dans lequel l'alkyle comporte de 1 à 5, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone,
- 30 aryle : comportant de 5 à 8, de préférence 5 ou 6 atomes,
- aralkyle dans lequel l'alkyle comporte de 1 à 6, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone,
- cycloalkyle : comportant de 3 à 8, de préférence de 3 à 6 atomes de carbone,



- cycloalkyl alkyle dans lequel l'alkyle comporte de 1 à 6, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone et le cycloalkyle comporte de 3 à 8, de préférence de 3 à 6 atomes de carbone,
- alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou alkylthio inférieur éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes : on préférera les groupements trisubstitués de type  $-(CH_2)_p-CF_3$ ,  $-O-(CH_2)_p-CF_3$  ou  $-S-(CH_2)_p-CF_3$ , dans lesquels p est un nombre entier de 0 à 3.

- De façon particulière pour les groupements  $X_1$  et  $X_2$  :

- $-NH-R_1$ , ou  $-NR_2R_3$  : lorsque l'alkyle inférieur est substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, alcoxy inférieur ou  $CO-Q_1-Q_2-Q_3$ , le nombre de substituants varie entre 1 et 4, de préférence entre 1 et 2,
- $-NR_2R_3$  : lorsque  $R_2$  et  $R_3$  sont liés pour former un cycle, ce cycle est caractérisé en ce qu'il comprend de préférence :
  - entre 1 et 4, plus particulièrement entre 1 et 2 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N, les substituants cycliques de ce type étant, de façon préférée, les cycles saturés de type  $C_mN$  dans lequel m est un nombre entier de 2 à 7, de préférence de 4 à 6, les cycles particulièrement préférés étant choisis parmi le groupe comportant pyrrolidine, piperidine, homopipéridine ou cyclooctylamine et
  - entre 0 et 4, de façon préférée entre 0 et 2, plus particulièrement entre 1 et 2 substituants choisis parmi hydroxy, cétone, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $-CO-Q_1-Q_2-Q_3$ ,
  - les groupements  $X_1$  et  $X_2$  sont particulièrement situés en position 7 et 8 du cycle aromatique des composés de formule I et II auquel ils sont liés.

- De façon particulière pour le groupement R :

- les substituants  $Y_1$ ,  $Y_2$  et  $Y_3$  sont particulièrement situés en position 3 et/ou 4 du cycle aromatique auquel ils sont liés.

- De façon particulière pour les groupements  $R_4$  et  $R_5$  :

- lorsque  $R_4$  et  $R_5$  sont liés pour former un cycle, ce cycle est caractérisé en ce qu'il comprend de préférence :
  - entre 1 et 4 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N, les substituants cycliques de ce type étant, de façon préférée, les cycles saturés de type  $C_mN$ , les cycles

particulièrement préférés étant choisis parmi le groupe comportant pyrrolidine, piperidine, homopipéridine ou cyclooctylamine, et

- entre 0 et 4, de façon préférée entre 0 et 2 substituants choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou -CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>.

5

Parmi les composés préférés de la présente invention, on retrouve les composés suivants :

- 1 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 2 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3-phenyl-allyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 3 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-allyl-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 4 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-methyl benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 5 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 6 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 7 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 8 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-bromo benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 9 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-fluoro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 10 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-trifluoromethyl benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 11 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-cyanobenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 12 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-methoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 13 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-methoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 14 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-methoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 15 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3, 4-dichlorobenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

- 16 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-4 dimethoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 17 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-pyridylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 18 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-pyridylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 19 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-pyridylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 20 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-phenylethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 21 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-[2-(4-methoxyphenyl) ethyl]-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 22 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3 phenylpropyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 23 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-ethyl]-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 24 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxo-ethyl]-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 25 5-[(1-azepan-1-yl-7-chloro-5-oxo-5H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-4-yl)-acetyl]-2-methoxy-benzoic acid -methyl ester
- 26 1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(4-chloro phenylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 27 1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-pyridinylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 28 1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 29 1-piperidin-1-yl-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 30 1-pyrrolidin-1-yl-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 31 1-azepan-1-yl-8-methyl-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 32 1-azepan-1-yl-7-chloro-(3-allyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 33 1-azepan-1-yl-7-chloro-(3-benzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one

- 34 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-methylbenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 35 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(2-chlorobenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 36 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3-chlorobenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 37 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-chlorobenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 38 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-bromobenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 39 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-fluorobenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 40 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-trifluoromethyl benzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 41 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-cyanobenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 42 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(2-methoxybenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 43 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3-methoxybenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 44 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-methoxybenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 45 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3, 4-dichlorobenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 46 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3, 4-dimethoxybenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 47 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(2-pyridylmethyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 48 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3-pyridylmethyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 49 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(2-phenylethyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 50 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-[2-(4-methoxyphenyl) ethyl]-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 51 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3-phenylpropyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-

- a]quinazolin-5-one
- 52 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-ethyl]-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 53 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxo-ethyl]-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 54 5-[(1-azepan-1-yl-7-chloro-5-oxo-5H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-3-yl)-acetyl]-2-methoxy-benzoic acid methyl ester
- 55 1-azepan-1-yl-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-s]quinazolin-5-one
- 56 7-chloro-1-dibutylamino-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 57 7-chloro-4-methyl-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 58 4-(7-chloro-4-methyl-5-oxo-4, 5-dihydro-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-1-yl)-[1,4]diazepane-1-carboxylic acid tert-butyl ester
- 59 7-chloro-4-methyl-1-(1,8,8-trimethyl-3-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 60 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-phenyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 61 4-benzyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 62 4-benzyl-7-bromo-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 63 1-azepan-1-yl-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 64 1-azepan-1-yl-4-benzyl-7-nitro-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 65 1-azepan-1-yl-8-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 66 1-azepan-1-yl-4-benzyl-8-chloro-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 67 1-azepan-1-yl-4-benzyl-8-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 68 1-azepan-1-yl-4-benzyl-7-chloro-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 69 1-azepan-1-yl-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 70 1-azepan-1-yl-4-benzyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 71 1-azepan-1-yl-6-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 72 1-azepan-1-yl-7-fluoro-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 73 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 74 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-ethyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 75 7-chloro-4-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one

- 76 7-chloro-4-methyl-1-morpholin-4-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 77 1-azocan-1-yl-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 78 7-chloro-1-(3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 79 7-chloro-1-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 80 1-(4-benzyl-piperidin-1-yl)-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 81 7-chloro-4-methyl-1-(1,3,3-trimethyl-6-aza-bicyclo [3,2,1] oct-6-yl)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 82 1-azepan-1-yl-7-bromo-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 83 1-azepan-1-yl-7-iodo-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 84 1-azepan-1-yl-7-methoxy-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 85 1-azepan-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 86 1-azepan-1-yl-7-bromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 87 1-azepan-1-yl-8-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 88 1-azepan-1-yl-8-azepan-1-yl-4-benzyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 89 7-bromo-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 90 7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 91 1-azepan-1-yl-7-chloro-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 92 1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 93 7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 94 1-azepan-1-yl-7-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 95 1-azepan-1-yl-8-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 96 7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 97 7-bromo-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 98 1-azepan-1-yl-7-hydroxy-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 99 5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-7-carbonitrile
- 100 1,8-bis-azepan-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 101 1-azepan-1-yl-4,8-dimethyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one

- 102 7-bromo-4-nbutyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 103 7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4-(2,2,2-trifluoro-1-ethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 104 7-bromo-4-(2-hydroxy-1-ethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 105 7-bromo-4-propargyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 106 7-bromo-4-cyclopentylmethyl-1-pyrrolidin-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 107 4-benzyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 108 4-benzyl-7-chloro-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 109 4-benzyl-7-chloro-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 110 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-fluorobenzyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 111 1-azepan -1-yl-7-chloro-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 112 4-benzyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 113 4-benzyl-7-bromo-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 114 7-bromo-4-(4-chlorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 115 7-bromo-4(4-fluorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 116 1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(4-fluorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 117 7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 118 7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 119 1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 120 4-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 121 7-bromo-4-(3,5-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 122 7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)- 4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 123 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester
- 124 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 125 4-(7-bromo-5-oxo-1-piperidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 126 4-(1-azepan-1-yl-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 127 4-benzyl-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 128 1-azepan-1-yl-4-benzyl-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 129 4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 130 4-(7-methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 131 4-benzyl-7-methoxy-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 132 1-azepan-1-yl-4-benzyl-7-methoxy-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 133 4-benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-7-carbonitrile
- 134 1-azepan-1-yl-4-benzyl-8-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 135 8-azepan-1-yl-4-benzyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 136 1,8-bis-azepan-1-yl-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 137 4-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 138 7-chloro-1-pyrrolidin-1-yl-4-pyridin-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 139 1-azepan-1-yl-4-pyridin-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one



- 140 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-pyridin-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one, N-oxyde
- 141 7-bromo-4-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 142 7-bromo-4-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one hydrochloride
- 143 1-azepan-1-yl-7-bromo-4-pyridin-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 144 7-methyl-4-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 145 1-azepan-1-yl-7-methyl-4-pyridin-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 146 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-phenethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 147 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-[2-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 148 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-[2-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 149 1-azepan-1-yl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 150 7-bromo-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 151 7-bromo-4-(3-phenyl-allyl)-1-piperidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 152 7-methyl-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 153 1-azepan-1-yl-7-methyl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 154 7-hydroxy-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 155 1,8-bis-azepan-1-yl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 156 7-bromo-4-[3-(4-chlorophenyl)allyl]-1-pyrrolidin-yl-1-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 157 7-bromo-4-[3-(pyridin-3-yl)allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 158 1-azepan-1-yl-3,8-dimethyl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 159 7-bromo-3-(n-butyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 160 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-fluoro-benzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 161 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3,4-dimethoxy-benzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 162 7-bromo-3-(4-chloro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 163 7-bromo-3-(4-fluorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 164 1-azepan-1-yl-7-bromo-3-(4-fluoro-benzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 165 1-azepan-1-yl-7-bromo-3-(3,4-dimethoxy-benzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 166 3-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 167 7-bromo-3-(3,5-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 168 7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-3-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 169 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester
- 170 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)-benzonitrile
- 171 4-(1-azepan-1-yl)-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)-benzonitrile
- 172 7-bromo-3-(pyridin-3-ylmethyl)-1-pyrrolidin-3-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 173 1-azepan-1-yl-7-bromo-3-pyridin-3-ylmethyl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 174 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-[2-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 175 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-[2-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 176 1-azepan-1-yl-3-(3-phenyl-allyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 177 7-bromo-1-piperidin-1-yl-3-(3-phenyl-allyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 178 7-methyl-3-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 179 1-azepan-1-yl-7-methyl-3-(3-phenyl-allyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 180 7-hydroxy-3-(3-phenyl-alkyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 181 1,8-bis-azepan-1-yl-3-(3-phenyl-allyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 182 4-benzyl-7-chloro-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Parmi les composés mentionnés ci-dessus, les composés suivants sont préférés :

- 1 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 3 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-allyl-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 4 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-methyl benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 5 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 6 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 7 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 8 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-bromo benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 9 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-fluoro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 10 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-trifluoromethyl benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 11 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-cyanobenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 12 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-methoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]



- quinazolin-5-one
- 13 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-methoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]  
quinazolin-5-one
- 14 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-methoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]  
quinazolin-5-one
- 15 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3, 4-dichlorobenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]  
quinazolin-5-one
- 16 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3,4 dimethoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]  
quinazolin-5-one
- 18 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-pyridylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]  
quinazolin-5-one
- 19 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-pyridylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]  
quinazolin-5-one
- 20 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-phenylethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]  
quinazolin-5-one
- 21 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-[2-(4-methoxyphenyl) ethyl]-4H-[1, 2, 4] triazolo  
[4, 3-a] quinazolin-5-one
- 22 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3 phenylpropyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]  
quinazolin-5-one
- 25 5-[(1-azepan-1-yl-7-chloro-5-oxo-5H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-4-  
yl)-acetyl]-2-methoxy-benzoic acid –methyl ester
- 26 1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(4-chloro phenylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-  
a] quinazolin-5-one
- 27 1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-pyridinylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]  
quinazolin-5-one
- 28 1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]  
quinazolin-5-one
- 29 1-piperidin-1-yl-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]  
quinazolin-5-one
- 30 1-pyrrolidin-1-yl-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]  
quinazolin-5-one
- 35 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(2-chlorobenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-  
a]quinazolin-5-one
- 42 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(2-methoxybenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-  
a]quinazolin-5-one

- 44 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-methoxybenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 46 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3, 4-dimethoxybenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 48 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3-pyridylmethyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 52 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-ethyl]-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 54 5-[(1-azepan-1-yl-7-chloro-5-oxo-5H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-3-yl)-acetyl]-2-methoxy-benzoic acid methyl ester
- 55 1-azepan-1-yl-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-s]quinazolin-5-one
- 61 4-benzyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 62 4-benzyl-7-bromo-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 63 1-azepan-1-yl-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 73 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 74 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-ethyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 77 1-azocan-1-yl-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 82 1-azepan-1-yl-7-bromo-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one
- 110 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-fluorobenzyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 111 1-azepan -1-yl-7-chloro-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 112 4-benzyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 114 7-bromo-4-(4-chlorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 115 7-bromo-4(4-fluorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 117 7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 119 1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

- 123 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester
- 124 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 150 7-bromo-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 151 7-bromo-4-(3-phenyl-allyl)-1-piperidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 152 7-methyl-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 153 1-azepan-1-yl-7-methyl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 154 7-hydroxy-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

Parmi les composés mentionnés ci-dessus, les composés suivants sont particulièrement préférés :

- 1 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 4 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-methyl benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 7 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 9 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-fluoro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 14 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-methoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 16 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3,4 dimethoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 26 1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(4-chloro phenylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 28 1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 29 1-piperidin-1-yl-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

- 30 1-pyrrolidin-1-yl-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 61 4-benzyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one
- 110 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-fluorobenzyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 111 1-azepan -1-yl-7-chloro-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 112 4-benzyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 114 7-bromo-4-(4-chlorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 115 7-bromo-4(4-fluorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 117 7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 119 1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 123 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester
- 124 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 150 7-bromo-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 151 7-bromo-4-(3-phenyl-allyl)-1-piperidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 152 7-methyl-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 153 1-azepan-1-yl-7-methyl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one
- 154 7-hydroxy-4-(3-phenyl-allyl)1-pyrrolidin-1-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

L'invention concerne également les sels acceptables en pharmacie des composés de formule I ou II. On trouvera une revue des sels acceptables en pharmacie dans J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Toutefois, par sel pharmacologiquement acceptable d'un composé de formule I ou II présentant une fonction basique on entend les sels d'addition des composés de formule I ou II que l'on forme à partir d'acides minéraux ou organiques non toxiques comme par exemple les sels d'acides bromhydrique, chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, nitrique, acétique, succinique, tartrique, citrique, maléique, hydroxymaléique, benzoïque, fumarique, toluène-sulfonique, isethionique et autres. Les divers sels d'ammonium quaternaires des dérivés I ou II sont également inclus dans cette catégorie des composés de l'invention. Et par sel pharmacologiquement acceptable d'un composé de formule I ou II présentant une fonction acide on entend les sels usuels des composés de formule I ou II que l'on forme à partir de bases minérales ou organiques non toxiques comme par exemple les hydroxydes des métaux alcalins et alcalino-terreux (sodium, potassium, magnésium et calcium), les amines (dibenzyléthylènediamine, triméthylamine, pipéridine, pyrrolidine, benzylamine et autres) ou encore les hydroxydes d'ammoniums quaternaires comme l'hydroxyde de tétraméthylammonium.

Tels que mentionnés précédemment, les composés de formule I et II de la présente invention sont des inhibiteurs de l'enzyme phosphodiesterase et particulièrement de l'enzyme phosphodiesterase 4 (PDE4).

A ce titre, leur utilisation est préconisée dans le traitement de maladies ou d'affections relevant d'une thérapie par l'inhibition de PDE4. A titre d'exemple, l'utilisation des composés de la présente invention peut être préconisée lors du traitement de la septicémie, de la défaillance polyviscérale, de l'asthme, de la bronchite chronique, de la rhinite allergique, de la dermatite atopique, de l'hypertension pulmonaire, de l'insuffisance cardiaque ou pulmonaire, de l'insuffisance cardiaque congestive, du psoriasis, de maladies inflammatoires du système digestif telles que la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn, de maladies liées à un taux élevé de TNF- $\alpha$  telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë chez l'adulte et la pancréatite aiguë, de l'arthrite rhumatoïde, de la sclérose en plaques et de la dépression.

Les inhibiteurs de PDE4 de la présente invention peuvent également être utilisés pour le traitement de l'atteinte pulmonaire aiguë, de l'atteinte neuronale causée par ischémie (ischemia-induced neuronal damage), du diabète, de la leucémie lymphoïde chronique, et pour atténuer le développement de phénomènes de tolérance ou de dépendance à la morphine. Les composés de l'invention peuvent également contribuer à diminuer les pertes de mémoire du comportement (behavioral memory) telles qu'observées par exemple chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer.



On peut aussi envisager l'utilisation des composés de la présente invention dans le domaine de l'urologie, plus particulièrement dans le traitement d'affections de la prostate telle que l'hypertrophie bénigne de la prostate ou pour la prévention d'accouchements prématurés, par exemple en inhibant le déclenchement de contractions avant terme, de préférence par l'action  
5 d'un inhibiteur de PDE4 au niveau du myomètre.

### **Analyse structure-activité des composés de formule I et II**

Les inventeurs, sans souhaiter être liés de manière formelle par une théorie définitive, sont d'avis  
10 que les paramètres structuraux évoqués ci-dessous peuvent être considérés afin de guider la personne versée dans l'art dans le choix de la combinaison de substituants qui, au-delà des composés préférés décrits dans la présente demande, pourrait permettre non seulement une optimisation de l'activité inhibitrice de PDE4, mais également une meilleure optimisation de paramètres additionnels importants tels que la solubilité, la biodisponibilité et la toxicité des  
15 composés envisagés.

Tout d'abord, les inventeurs sont d'avis que le site actif de l'enzyme PDE4 est de taille suffisamment importante pour accommoder globalement un éventail assez varié de changements structuraux au niveau des substituants des composés de l'invention pouvant se lier à cet enzyme.  
20 A cet égard, les inventeurs considèrent que les composés de la présente invention ont probablement la capacité d'interagir au moins en trois points distincts au site enzymatique de l'isoenzyme PDE4. Un premier point d'interaction se situerait au niveau du noyau aromatique comportant les substituants  $X_1$  et  $X_2$ . Un deuxième point d'interaction se trouve vraisemblablement au niveau du substituant R alors que le troisième point d'interaction est  
25 probablement situé au niveau du groupement  $NR_5R_6$ . La fonctionnalité potentielle de chacun de ces points de liaison est proposée ci-dessous.

Il est cependant important de préciser ici que les points d'interaction évoqués ci-dessus ne le sont pas nécessairement par ordre croissant ou décroissant d'importance au niveau de leur incidence  
30 sur l'activité inhibitrice des composés de l'invention. En fait, il semble possible que chacun de ces points d'interaction participe de manière différente aux propriétés pharmacologiques globales de ces composés.

Le premier point d'interaction précédemment se situerait donc au niveau du noyau aromatique  
35 comportant les substituants  $X_1$  et  $X_2$ . Ce noyau aromatique participerait à la liaison des composés

de l'invention au site actif de l'enzyme PDE4, liaison qu'il semble possible de moduler par le choix des substituants  $X_1$  et  $X_2$ .

Les expériences effectuées jusqu'à présent par les inventeurs tendent à démontrer que les substituants  $X_1$  et  $X_2$  présentement préférés sont ceux pour lesquels  $X_1$  est hydrogène et  $X_2$  est choisi parmi halogène, plus particulièrement Br et Cl, méthyle, hydroxy et amino. On constate donc que parmi les substituants préférés de  $X_2$ , on retrouve à la fois des donneurs (e.g. méthyl) et des attracteurs (e.g. Br, Cl) d'électrons. Il semble donc improbable que  $X_2$  puisse être choisi uniquement en fonction des propriétés électroniques du substituant préconisé. Les inventeurs sont d'avis que les critères de sélection importants se situent d'abord au niveau de la position du substituant sur le noyau aromatique et ensuite au niveau de certains paramètres tels que l'encombrement stérique du substituant ou la présence d'un atome donneur ou accepteur de proton.

Il semble cependant acquis que la position des substituants  $X_1$  et  $X_2$  sur le noyau aromatique puisse avoir une influence sur l'activité finale des composés de l'invention. A titre d'exemple, les composés comportant un substituant autre que l'hydrogène en position 7 sont en général plus actifs que les mêmes composés comportant ce substituant en position 8. Il semble donc probable que le choix et la position des substituants  $X_1$  et  $X_2$  permette de déplacer le noyau aromatique à l'intérieur d'une cavité du site enzymatique de PDE4 et par voie de conséquence de moduler l'activité inhibitrice des composés de l'invention. De plus, il semble que les composés comportant un substituant en position 7 soient plus sélectifs du sous type PDE4 vis à vis des autres isoenzymes PDE5, PDE3 et PDE1 que les composés comportant un substituant en position 8. Ces derniers ont une activité inhibitrice de PDE4 (bien qu'inférieure) mais ils semblent moins sélectifs vis à vis des autres isoenzymes. Cependant, il semble aussi assez clair que bien que  $X_1$  et  $X_2$  puissent être choisis parmi un nombre considérable de substituants, on obtiendra une meilleure tolérance au niveau de ce choix si le substituant R est bien ciblé.

Le deuxième point d'interaction des composés de la présente invention à l'enzyme PDE4 se situerait au niveau du substituant R. Les inventeurs pensent qu'il s'agit vraisemblablement du point d'ancrage le plus important de la molécule sur l'enzyme. Il semble en effet probable que ce deuxième point d'interaction se situe au niveau d'une vaste cavité à l'intérieur du site enzymatique de PDE4. Il est donc primordial que le substituant R puisse s'ancrer au site enzymatique. Cependant, le choix des groupements inclus dans la définition de R donnée ci-dessus, semble démontrer une certaine flexibilité au niveau de l'ancrage de R à ce deuxième site

de liaison. Autrement dit, il semblerait possible d'obtenir une activité inhibitrice de PDE4 avec des composés possédant des substituants R assez différents d'un point de vue structural. A titre d'exemple, on préférera l'utilisation d'un substituant comprenant un noyau aromatique, de préférence lui-même substitué, et séparé de l'hétérocycle principal par une chaîne comportant  
5 entre 1 et 4 atomes, notamment des atomes de carbone, ledit substituant présentant une orientation dans l'espace relativement variable. Cette observation semble ouvrir la voie à la possibilité de moduler de façon plus subtile les propriétés globales des composés de l'invention.

Les inventeurs sont en effet d'avis que bien que le substituant R demeure vraisemblablement un  
10 élément déterminant de l'activité inhibitrice de PDE4 des composés de l'invention, il est probablement possible de le varier et ainsi agir sur des paramètres pharmacologiques supplémentaires importants sans altérer de façon substantielle cette activité inhibitrice. A titre d'exemple, des composés comportant respectivement au niveau du substituant R un groupement  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$  ou un groupement benzyle substitué, de préférence en position 4 (les autres  
15 substituants étant identiques pour les deux composés), ont une activité inhibitrice de PDE4 du même ordre de grandeur.

Le troisième site d'interaction des composés de l'invention à la PDE4 se situe vraisemblablement au niveau du groupement  $-\text{NR}_4\text{R}_5$ . Les inventeurs sont d'avis qu'il s'agit probablement d'un site de liaison beaucoup plus spécifique que les deux sites décrits ci-dessus  
20 bien que le déplacement du substituant R dans la cavité enzymatique puisse cependant influencer sur la spécificité de ce troisième site. Les composés de l'invention possédant les meilleures activités inhibitrices sont ceux pour lesquels  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$ , qui représentent chacun un alkyle inférieur, sont liés pour former un cycle, de préférence un cycle possédant entre 5 et 8 atomes de carbone, plus particulièrement un cycle possédant 5 ou 7 atomes de carbone. La marge de manœuvre de la  
25 personne versée dans l'art au niveau de la variation de ce groupement semble donc plus limitée.

En résumé, les expérimentations effectuées par les inventeurs avec les composés de la présente invention semblent démontrer que la taille du site actif de la PDE4 est suffisamment importante pour accommoder plusieurs changements structuraux au niveau des trois sites de liaison décrits  
30 précédemment. Toutefois, la marge de manœuvre la plus importante semble tout de même se situer au niveau de la variation du substituant R.



### **Formulation galénique des composés de l'invention**

Les composés de l'invention sont administrés sous forme de compositions appropriées à la nature et à l'importance de l'affection à traiter. La posologie journalière chez l'homme est habituellement comprise entre 2 mg et 1 g de produit qui peut être absorbé en une ou plusieurs prises. Les compositions sont préparées par des méthodes courantes pour l'homme de l'art et comprennent de façon générale 0,5 à 60 % en poids de principe actif (composé de formule I) et 40 à 99,5 % en poids de véhicule pharmaceutique approprié.

Les compositions de la présente invention sont donc préparées dans des formes compatibles avec la voie d'administration souhaitée. A titre d'exemple, les formes pharmaceutiques suivantes peuvent être envisagées, bien que la liste fournie ci-dessous ne soit pas limitative :

#### **1) Formes pour administration par voie orale :**

Solutions buvables, suspensions, sachets de poudre pour solution buvable, sachets de poudre pour suspension buvable, gélules, gélules gastro-résistantes, formes à libération prolongée, émulsions, capsules ou gélules HPMR, lyophilisats à faire fondre sous la langue.

#### **2) Formes pour administration par voie parentérale :**

##### **Voie intraveineuse :**

Solutions aqueuses, solutions eau / co-solvant, solutions utilisant un ou des solubilisants, suspensions colloïdales, émulsions, suspensions nanoparticulaires utilisables pour l'injection de formes à libération prolongée, formes dispersées et liposomes

##### **Voie sous-cutanée / intramusculaire :**

En plus des formes utilisables en voie intraveineuse qui sont également utilisables pour les voies sous-cutanées et intramusculaires, d'autres types de formes telles que les suspensions, les formes dispersées, les gels à libération prolongée ainsi que les implants à libération prolongée peuvent également être utilisés.

#### **3) Formes pour administration par voie topique :**

Parmi les formes topiques les plus habituelles, on distingue les crèmes, les gels (phases aqueuses gélifiées par des polymères), les patchs, qui sont des pansements à coller directement sur la peau et qui peuvent être utilisés pour traiter des dermatoses sans pénétration percutanée de la substance active, les sprays, les émulsions et les solutions.

4) Formes pour administration par voie pulmonaire :

On distingue dans cette catégorie des formes de type solutions pour aérosols, poudres pour inhalateurs, et autres formes appropriées.

5) Formes pour administration par voie nasale :

Il s'agit surtout ici de solutions pour gouttes.

6) Formes pour administration par voie rectale :

On retiendra entre autres les suppositoires et les gels.

10

On peut également envisager l'utilisation de formes permettant l'administration de solutions ophtalmiques ou permettant l'administration du principe actif par voie vaginale.

15

Une autre catégorie importante de forme pharmaceutique pouvant être utilisée dans le contexte de la présente invention concerne les formes permettant d'améliorer la solubilité du principe actif. A titre d'exemple, on peut envisager l'utilisation de solutions aqueuses de cyclodextrine, et plus particulièrement des formes comprenant l'hydroxypropyle beta cyclodextrine. Une revue détaillée de ce type de forme pharmaceutique est présentée dans l'article paru sous la référence *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1142-1169, 85 (11), 1996, et incorporé par référence à la présente demande.

20

Les différentes formes pharmaceutiques préconisées ci-haut sont décrites de façon détaillée dans l'ouvrage « Pharmacie galénique » de A. LEHIR (Ed. Masson, 1992 (6<sup>ème</sup> édition) incorporé par référence à la présente demande.

25

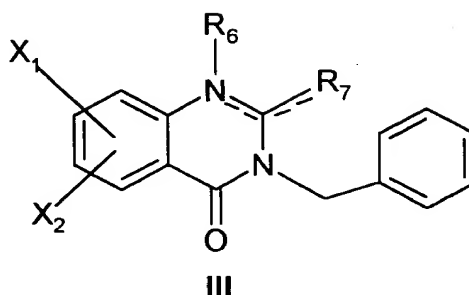
30

35



## Composés intermédiaires

La présente invention concerne également les composés intermédiaires de formule générale III :



dans lesquels  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_6$  et  $R_7$  sont tels que définis précédemment.

L'invention concerne particulièrement les composés intermédiaires de formule générale III dans lesquels :

$X_1$  et  $X_2$  sont tels que définis précédemment, et

$R_7$  est lié à l'azote en  $R_6$  pour former un triazole, substitué en position 1 par un groupement Br, Cl, mercapto ou thioalkyle inférieur, de préférence  $CH_3-S-$ .

Parmi les groupements définis ci-dessus les substituants suivants sont particulièrement préférés :

- De façon générale pour les groupements  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_6$  et  $R_7$  :

- halogène : F, Cl, Br, I, de préférence Br et Cl,
- alkyle inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 6, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone,
- alcoxy inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 5, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone,
- thioalkyle inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 5, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone.

- De façon particulière pour les groupements  $X_1$  et  $X_2$  :

$X_1$  et  $X_2$  sont particulièrement situés en position 6 et 7 du cycle quinazolinone principal.

- De façon particulière pour les groupements  $R_6$  et  $R_7$  :

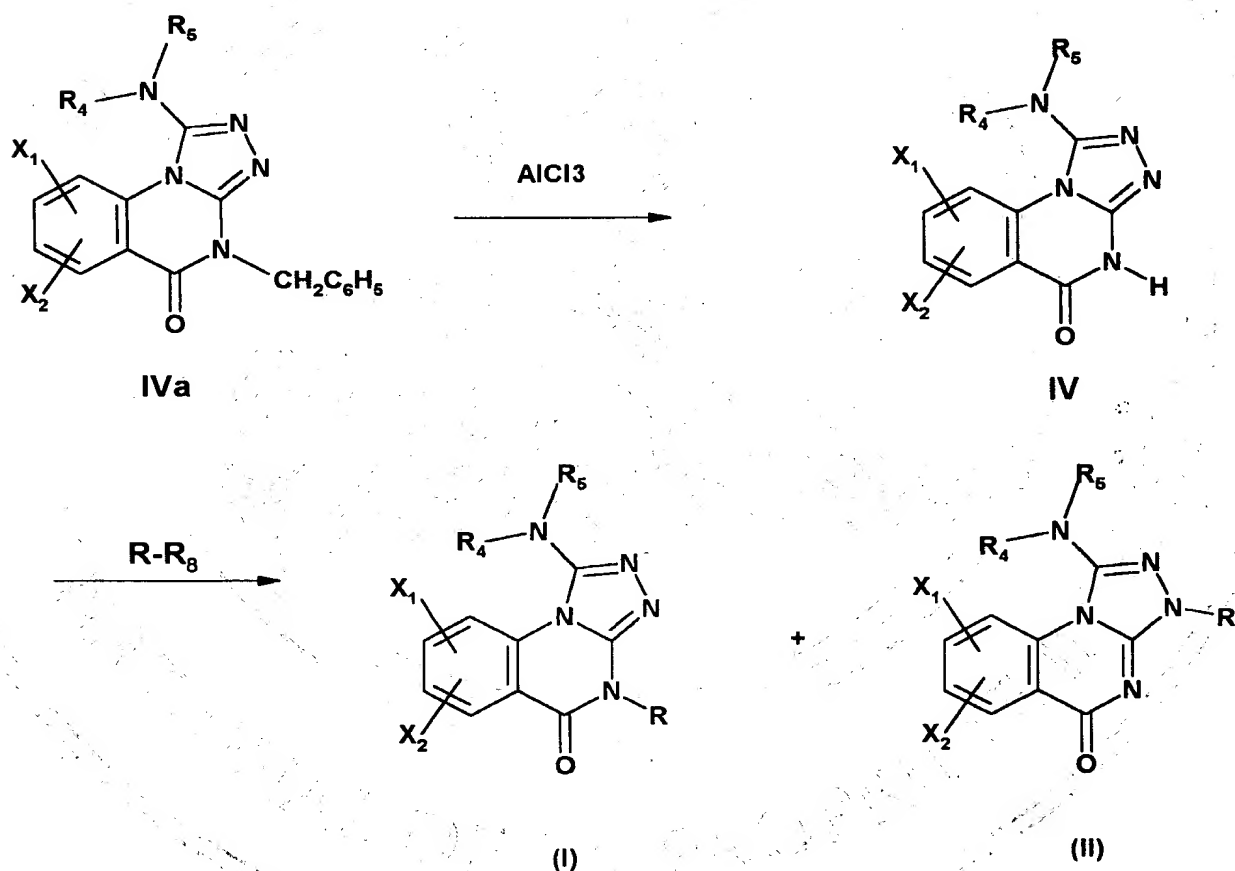
lorsque  $R_7$  est lié à l'azote en  $R_6$  pour former un cycle, le cycle formé est de préférence un triazole, substitué en position 1 par un groupement Br, Cl, mercapto ou thioalkyle inférieur, de préférence  $CH_3-S-$ .

5 **Procédés de synthèse des composés de formules I et II**

A) Les composés de la présente invention peuvent être obtenus par la mise en œuvre de plusieurs procédés de synthèse. Quelques-uns de ces procédés de synthèse sont décrits ci-dessous.

- 10 Les composés de la présente invention peuvent d'abord être obtenus de façon convergente par la méthode représentée sur le schéma 1.

**SCHEMA 1**



- 15 dans lequel  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment, et  $R_8$  représente Cl, Br,  $OSO_2CH_3$ ,  $OSO_2CF_3$  ou  $OSO_2Ar$ .

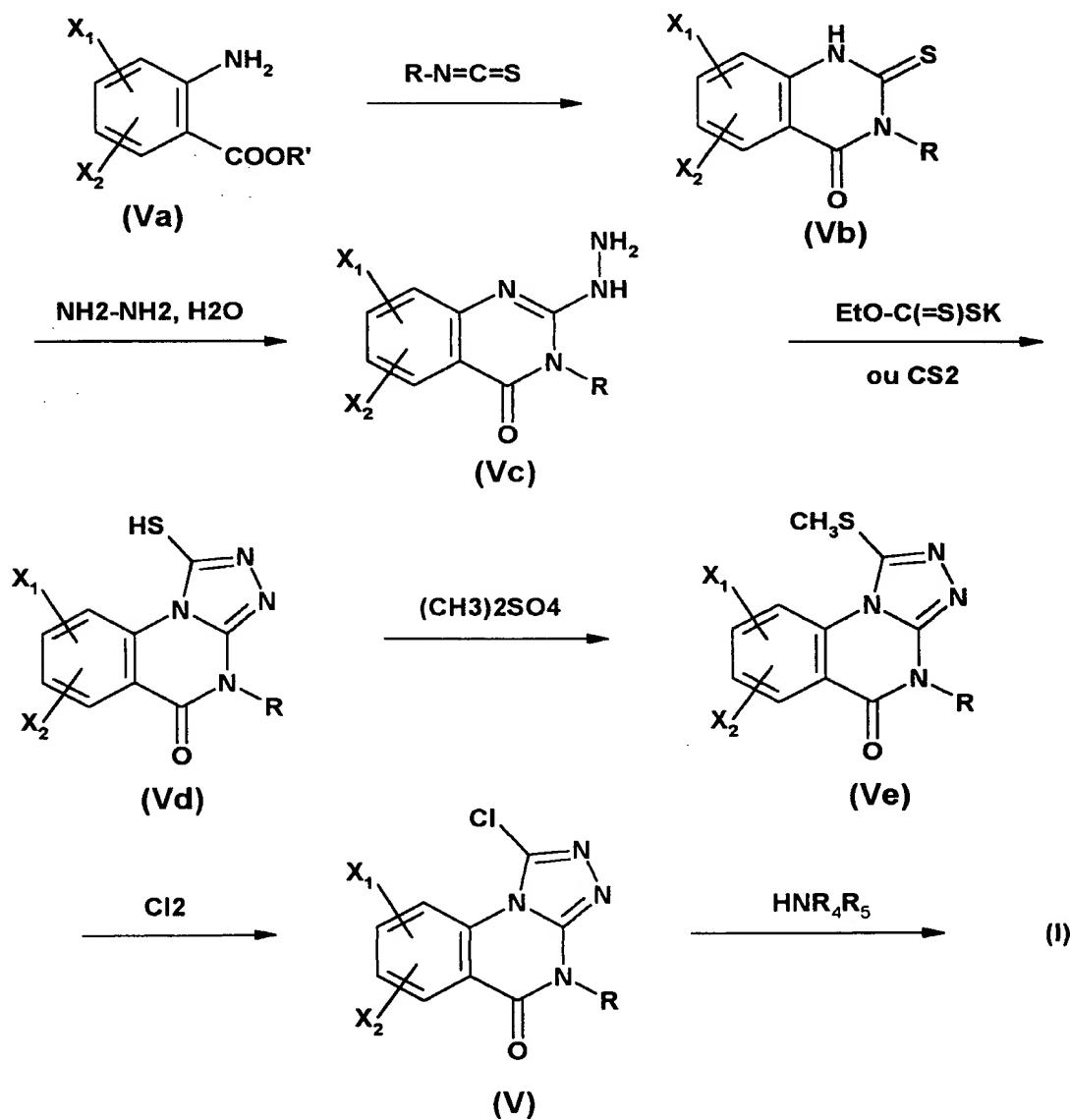
La 4-benzyl 1-amino triazolo [4,3-a] quinazoline-5-one (IVa) est traitée par du trichlorure d'aluminium dans un solvant aromatique tel que le benzène ou le toluène pour donner le

composé correspondant N-débenzylé (IV). Celui-ci est ensuite traité par un halogénure ou un sulfonate choisi en fonction du substituant R désiré en conditions basiques ; par exemple de l'hydruire de sodium dans un solvant tel que le 1, 2-diméthoxyéthane (DME) ou du carbonate de césium dans le diméthylformamide, pour conduire aux 1-amino triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones de formule (I) et (II).

En fait, en fonction des conditions basiques utilisées, l'alkylation est peu régiosélective dans certains cas. On obtient alors un mélange de N<sub>4</sub> et N<sub>3</sub>, régioisomères, respectivement (I) et (II). Les 2 composés sont généralement séparés par des méthodes classiques de chromatographie.

- 10 B) Un autre exemple d'une méthode de synthèse utilisée pour construire le motif triazolo [4,3-a] quinazoline-5-one de formule (I) convenablement substitué est illustré au schéma 2.

SCHEMA 2





dans lequel  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R$ ,  $R_4$ , et  $R_5$  sont tels que définis précédemment, et,

$R'$  représente un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié comportant de 1 à 6, de  
5 préférence de 1 à 3 atomes de carbone.

Un acide ou ester anthranilique convenablement substitué sur le cycle aromatique (Va) est  
d'abord transformé en 2-thio quinazoline-4-one correspondante (Vb) par cyclisation au moyen  
10 d'isothiocyanaté d'alkyle, d'aryle ou d'aralkyle, dans un solvant tel que l'acide acétique ou la  
pyridine.

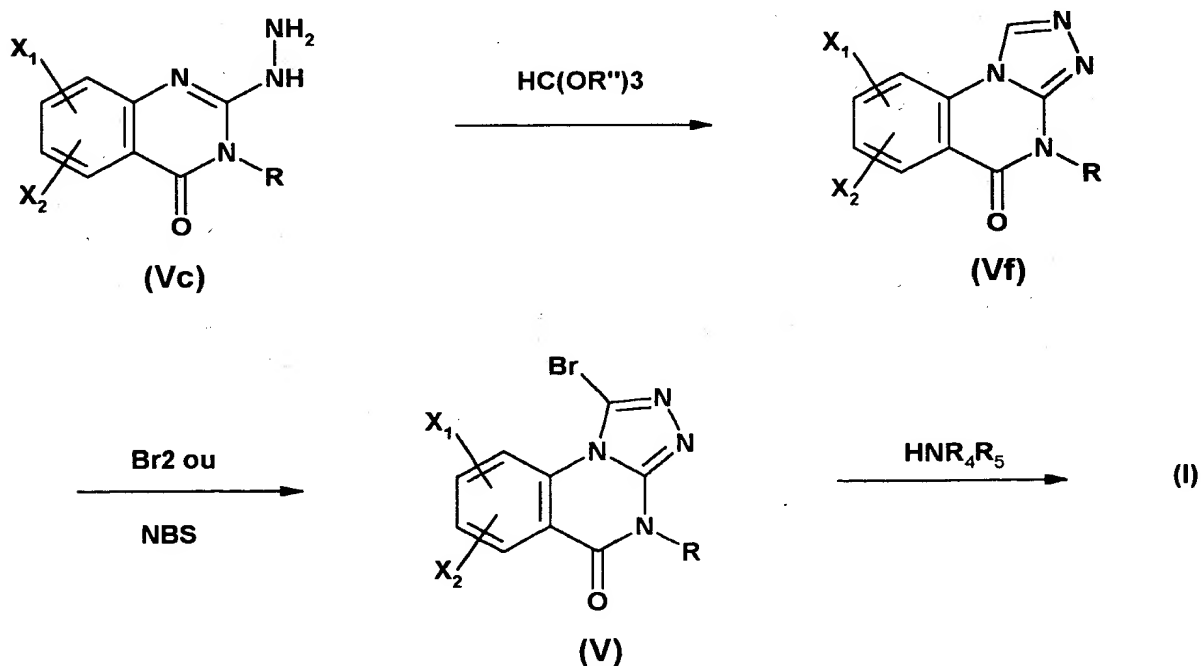
La thio quinazolinone (Vb) est traitée par de l'hydrate d'hydrazine pour fournir la 2-hydrazino  
quinazoline-4-one (Vc) qui est à son tour cyclisée en 1-mercapto triazolo [4,3-a] quinazoline-5-  
one (Vd) par action de xanthogénate de potassium ou d'autres réactifs tels que  $CS_2$ .

Par action d'un agent alkylant tel que le sulfate de diméthyle, le thiol (VI) est transformé en 1-  
15 méthylthio dérivé (Ve) lequel est ensuite converti au moyen de chlore, en 1-chloro triazolo [4,3-  
a] quinazoline-5-one (V).

Ce dernier est traité par une amine primaire ou secondaire pour conduire finalement à la 1-amino  
triazolo [4,3-a] quinazoline-5-one de formule (I).

20 C) Une autre méthode avantageuse dans certains cas est représentée sur le schéma 3.

SCHEMA 3



dans lequel  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment, et

$R''$  représente un alkyle inférieur linéaire ou ramifié comportant de 1 à 6, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone, tel que  $CH_3$  ou  $C_2H_5$ .

5

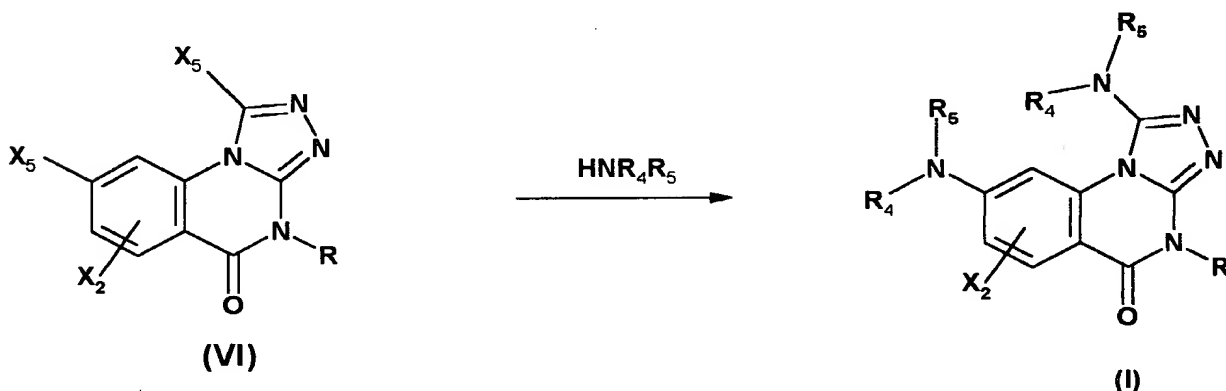
La 2-hydrazino quinazoline-4-one (Vc), obtenue à partir d'un anthranilate en 2 étapes (comme illustré dans le schéma 1), est cyclisée au moyen d'un orthoformiate d'alkyle, en milieu acide, en triazolo [4,3-a] quinazoline-5-one (Vf).

Celui-ci est ensuite bromé par du Brome ou du N-Bromosuccinimide (NBS) pour donner la 1-bromotriazolo [4,3-a] quinazoline-5-one (V).

Ce dérivé bromé est finalement traité par une solution éthanolique d'une amine primaire ou secondaire pour conduire à la 1-amino triazolo [4,3-a] quinazoline-5-one de formule (I).

**D)** Les composés de structure (I) dans laquelle  $X_1$  ou  $X_2$  représente un groupe amino  $NR_2R_3$  en position 8 identique au groupement  $NR_4R_5$ , peuvent également être obtenus par chauffage de l'intermédiaire 1-bromo correspondant ( $X_a$  ;  $X_1 = \text{hal}$ ) en présence d'un excès d'amine  $HNR_4R_5$ , sans solvant ou dans un solvant tel que le diméthylformamide comme illustré au schéma 4.

SCHEMA 4



20

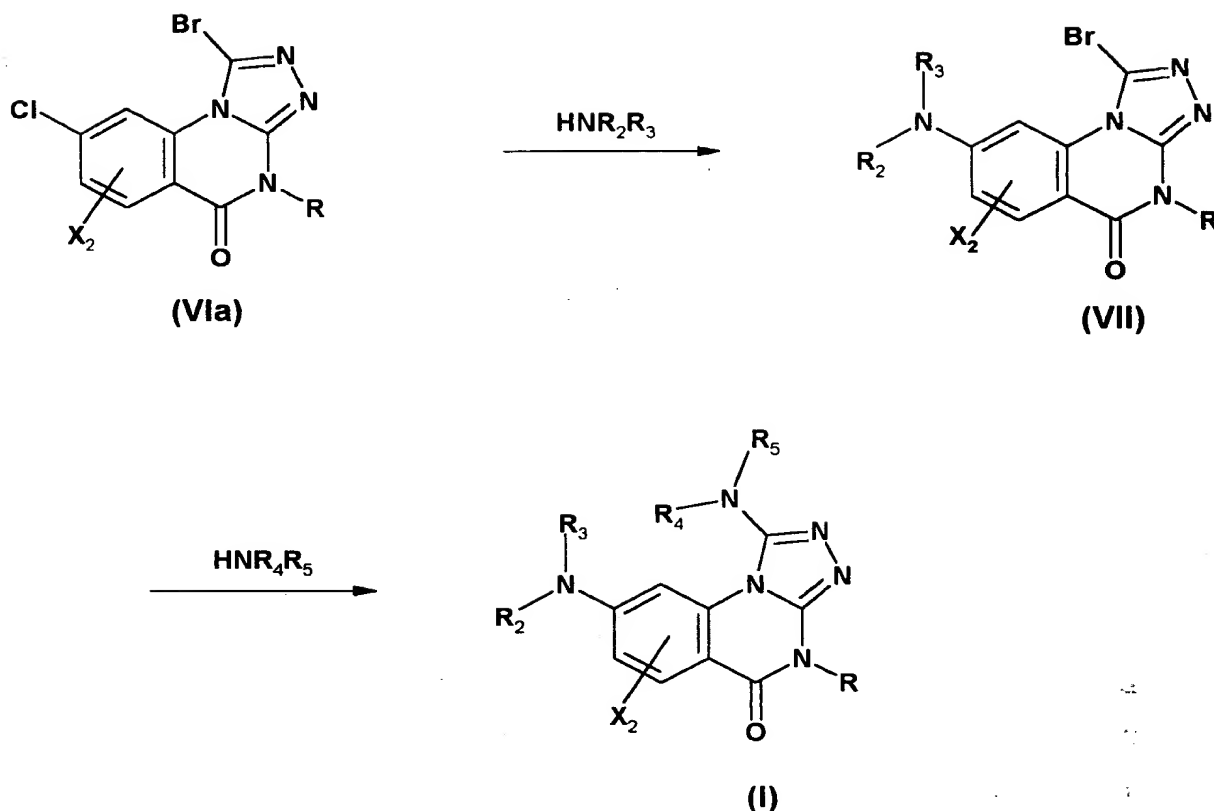
dans lequel  $X_2$ ,  $X_5$ ,  $R$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment.

Il est cependant préférable d'éviter pour ce type de réaction les substituants  $R$  comportant un groupement halogène susceptible de réagir de façon compétitive avec le réactif  $HNR_4R_5$ .

25

**E)** Dans le cas où les 2 groupes amino  $NR_2R_3$  et  $NR_4R_5$  sont différents, une voie de synthèse légèrement modifiée est indiquée sur le schéma 5.

SCHEMA 5



dans lequel  $X_2$ , R,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment. Le substituant amino  
 5  $\text{NR}_2\text{R}_3$  se trouve en position 8.

Une 1-Bromo 8-chlorotriazolo [4,3-a] quinazoline-5-one (VIa) convenablement substituée en 4,  
 et préparée comme précédemment par bromation du dérivé non substitué en 1, est traitée par un  
 léger excès d'amine  $\text{HNR}_2\text{R}_3$ , dans un solvant tel que le diméthylformamide pour conduire à  
 10 l'intermédiaire (VII).

Cet intermédiaire est à son tour chauffé dans un excès d'amine  $\text{HNR}_4\text{R}_5$ , dans un solvant tel que  
 le diméthylformamide pour conduire au composé (I).

De façon surprenante, les inventeurs ont constaté que la réactivité de l'atome d'halogène en  
 15 position 8 est beaucoup plus importante que la réactivité de l'autre atome d'halogène de  
 l'intermédiaire. Ceci permet donc une première réaction sélective au niveau de cet halogène en  
 position 8, qui peut être suivie par une réaction au niveau du deuxième halogène. L'exemple ci-  
 dessus illustre l'utilisation du chlore en position 8. Il est cependant possible d'utiliser d'autres  
 halogènes tels que le brome et le fluor, ce dernier s'étant avéré particulièrement réactif.

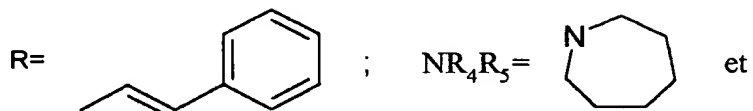
## Exemples

### A. Composés de type (I) et (II)

#### Exemples 1 et 2

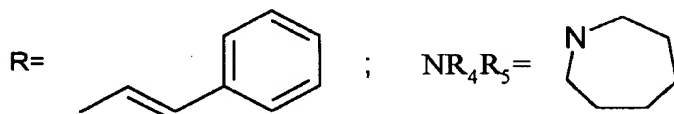
- 5 1-Azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-phénylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (ex. 1)

(I):  $X_1 = 7 - \text{Cl}$  ;  $X_2 = \text{H}$  ;



1-Azepan-1-yl-7-chloro-3-(3-phénylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (ex. 2)

- 10 (II) :  $X_1 = 7 - \text{Cl}$  ;  $X_2 = \text{H}$  ;



Dans un réacteur protégé de l'humidité, on place 2,5 g (7,87 mmol) de 1-Azepan-1-yl-7-chloro-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one, en suspension dans 35 ml de 1,2-diméthoxyéthane  
15 puis on agite.

Sous atmosphère inerte, on additionne alors 240 mg d'une suspension d'hydruure de sodium à 75 % (représentant 7,90 mmol NaH).

Le mélange est chauffé à 60° C, sous agitation, pendant 6 heures.

On additionne alors 1,56 g (7,90 mmol) de bromure de cinnamyle par fractions.

- 20 Le mélange obtenu est chauffé ensuite à 60° C pendant 20 heures, sous agitation.

Après refroidissement, la suspension est versée dans 200 ml d'eau glacée.

On extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle ; les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis le solvant est évaporé sous vide.

- 25 On obtient 3,5 g de mélange brut des 2 régio isomères (théorie : 3,4 g).

Les 2 isomères sont séparés par chromatographie flash sur colonne de silice avec élution au mélange chlorure de méthylène 99 – méthanol 1.

On obtient, dans l'ordre d'élution :

1) 0,58 g du composé de l'exemple 1

- 30 Rendement = 17 %

F (Tottoli) = 125°C

CCM (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 98 / CH<sub>3</sub> OH 2) = 0,60

RMN<sup>1</sup> H δ (ppm) CDCl<sub>3</sub> : 1,7 – 2,0 (m, 8H) ; 3,3 – 3,5 (m, 4H) ; 5,05 (d, 2H) ; 6,45 (dt, 1H) ; 6,9 (d, 1H) ; 7,15 – 7,3 (m, 3H) ; 7,35 (d, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,35 (1, 1H) ; 8,4 (d, 1H).

5 2) 2,1 g du composé de l'exemple 2

Rendement = 61,5 %

F (Tottoli) = 188°C

CCM (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 98 / CH<sub>3</sub> OH 2) : R<sub>f</sub> = 0,35.

RMN<sup>1</sup> H δ (ppm) CDCl<sub>3</sub> :

10 1,7 – 2,0 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 4,9 (d, 2H) ; 6,35 (dt, 1 H) ; 6,75 (d, 1H) ; 7,2 – 7,45 (m, 5H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,45 (S, 1H)

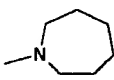
Les composés (I) des exemples 3 à 31 et les composés (II) des exemples 32 à 54, dans lesquels X<sub>2</sub> = H<sub>1</sub> sont préparés selon le procédé de l'exemple 1 :

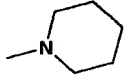
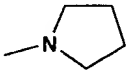
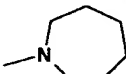
Composés (I) : Tableau 1

Composés (II) : Tableau 2

15

TABLEAU I

N° Composé	X <sub>1</sub>	R	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub>	Rd <sup>t</sup> (%)	PF (°C)
3	7-Cl	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>		9	-
4	7-Cl	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	16	163
5	7-Cl	2-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	6	160 - 162
6	7-Cl	3-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	35	157
7	7-Cl	4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	20	166
8	7-Cl	4-Br C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	25	104 - 110
9	7-Cl	4-F C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	48	150
10	7-Cl	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	22	138
11	7-Cl	4-CN C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	49	165 - 168
12	7-Cl	2-(CH <sub>3</sub> O) C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	6	98 - 100
13	7-Cl	3-(CH <sub>3</sub> O) C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	22	138
14	7-Cl	4-(CH <sub>3</sub> O) C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	26	163
15	7-Cl	3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	19	-
16	7-Cl	3,4(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	41	172
17	7-Cl	2 - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCH <sub>2</sub> 2-(pyridyl)méthyl	"	16	152
18	7-Cl	3 - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCH <sub>2</sub> 3-(pyridyl)méthyl	"	29	155
19	7-Cl	4 - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCH <sub>2</sub> 4-(pyridyl)méthyl	"	64	137
20	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	"	< 5	105
21	7-Cl	4(CH <sub>3</sub> O) C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	"	12	136
22	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	"	17	-
23	7-Cl	4-(CH <sub>3</sub> O) C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (C=O)CH <sub>2</sub>	"	30	191

N° Composé	X <sub>1</sub>	R	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub>	Rd <sup>t</sup> (%)	PF (°C)
24	7-Cl	4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (C=O)CH <sub>2</sub>	"	36	190
25	7-Cl	3-(CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C)-4-(CH <sub>3</sub> O)- -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -(C=O)CH <sub>2</sub>	"	18	140
26	7-Br	4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	8	179
27	7-Br	3-pyridylmethyl	"	4	180
28	7-Br	Cinnamyl	"	11,5	146
29	7-Br	Cinnamyl		8	-
30	7-Br	Cinnamyl		57	152 – 155
31	8-CH <sub>3</sub>	Cinnamyl		52	-

#### Données RMN

##### - Composé 3 :

R.M.N. <sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,5 – 1,9 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 4,8 (d, 2H) ; 5,2 (d, 1H) ; 5,4 (d, 1H) ; 5,95 (m, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 8,3 (d, 1H)  
Solvant : CDCl<sub>3</sub>

##### - Composé 4 :

R.M.N. <sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,7 – 2,0 (m, 8H) ; 2,3 (s, 3H) ; 3,35 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,1 (d, 2H) ; 7,6 (d, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,35 (m, 2H)  
Solvant : CDCl<sub>3</sub>

##### - Composé 5 :

R.M.N. <sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,6 (s, 2H) ; 7,05 – 7,25 (m, 3H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,45 (d, 1H)  
Solvant : CDCl<sub>3</sub>

##### - Composé 6 :

R.M.N. <sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,6 – 2,0 (m, 8H) ; 3,35 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,2 (m, 2H) ; 7,55 (s, 1H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,35 (m, 2H)  
Solvant : CDCl<sub>3</sub>

##### - Composé 7 :

R.M.N. <sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,65 – 1,9 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 5,35 (s, 2H) ; 7,2 (d, 2H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,25 (m, 2H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 8 :**

5 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 2 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,4 (d, 2H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,35 (d, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 9 :**

10 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,0 (m, 2H) ; 7,7 (m, 3H) ; 8,35 (m, 2H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 10 :**

15 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,5 (s, 2H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,8 (d, 2H) ; 8,3 – 8,45 (m, 2H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 11 :**

20 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,65 – 2 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,7 – 7,85 (m, 3H) ; 8,25 – 8,45 (m, 2H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 12 :**

25 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,9 (s, 3H) ; 5,5 (s, 2H) ; 6,8 (t, 1H) ; 6,9 (d, 1H) ; 7,1 (d, 1H) ; 7,2 (t, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 13 :**

30 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,8 (s, 3H) ; 5,5 (s, 2H) ; 6,8 (m, 1H) ; 7,25 (m, 3H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,4 (m, 2H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 14 :**

35 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,75 (s, 3H) ; 5,4 (s, 2H) ; 6,85 (d, 2H) ; 7,7 (m, 3H) ; 8,35 (m, 2H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 15 :**

40 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 2,0 (m, 8H) ; 3,35 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,3 (d, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,75 (m, 2H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,35 (d, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$



**- Composé 16 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,85 (s, 3H) ; 3,90 (s, 3H) ; 5,4 (s, 2H) ; 6,75 (d, 1H) ; 7,35 (m, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,35 (m, 2H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

5

**- Composé 17 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,6 (s, 2H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H) ; 8,45 (m, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

10

**- Composé 18 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,6 – 1,95 (m, 8H) ; 3,35 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,3 (m, 2H) ; 8,5 (m, 1H) ; 8,9 (s, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

15

**- Composé 19 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,6 – 1,9 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 5,35 (s, 2H) ; 7,4 (d, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,45 (d, 2H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

20

**- Composé 20 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 2,1 (m, 8H) ; 3,15 (t, 2H) ; 3,4 (m, 4H) ; 4,5 (t, 2H) ; 7,2-7,45 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

25

**- Composé 21 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 3,05 (t, 2H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,8 (s, 3H) ; 4,45 (t, 2H) ; 6,85 (d, 2H) ; 7,25 (d, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

30

**- Composé 22 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 2,0 (m, 8H) ; 2,2 (qn, 2H) ; 2,75 (t, 2H) ; 3,35 (m, 4H) ; 4,35 (t, 2H) ; 7,0 – 7,2 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,35 (d, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

35

**- Composé 23 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,9 (s, 3H) ; 5,7 (s, 2H) ; 7,0 (d, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,45 (d, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

40

**- Composé 24 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,7 (s, 2H) ; 7,45 (d, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8 (d, 2H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 25 :**

5 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,9 (s, 3H) ; 4 (s, 3H) ; 5,7 (s, 2H) ; 7,1 (d, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 26 :**

10 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,25 (d, 2H) ; 7,75 (d, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 27 :**

15 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,8 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,35 (d, 1H) ; 8,5 (m, 2H) ; 8,95 (s, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 28 :**

20 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,05 (d, 2H) ; 6,45 (dt, 1H) ; 6,9 (d, 1H) ; 7,15 – 7,3 (m, 3H) ; 7,35 (d, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 29 :**

25 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,35 – 2,1 (m, 6H) ; 3,05 (t, 2H) ; 3,35 (m, 2H) ; 5,1 (d, 2H) ; 6,5 (dt, 1H) ; 6,9 (d, 1H) ; 7,1 – 7,5 (m, 5H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,55 (s, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

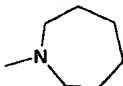
**- Composé 30 :**

30 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,1 (m, 4H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,05 (d, 2H) ; 6,4 (dt, 1H) ; 6,9 (d, 1H) ; 7,15 – 7,3 (m, 3H) ; 7,35 (d, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 31 :**

35 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 2 (m, 8H) ; 2,55 (m, 3H) ; 3,35 – 3,6 (m, 4H) ; 5,1 (d, 2H) ; 6,45 (dt, 1H) ; 6,85 (d, 1H) ; 7,1 – 7,45 (m, 6H) ; 8,25 (m, 2H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

TABLEAU 2

N° Composé	X <sub>1</sub>	R	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub>	Rd <sup>t</sup> (%)	PF (°C)
32	7-Cl	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>		24	173
33	7-Cl	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	58	148
34	7-Cl	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	50	182
35	7-Cl	2-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	77	228
36	7-Cl	3-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	31	166
37	7-Cl	4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	60	245
38	7-Cl	4-Br C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	38	244
39	7-Cl	4-F C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	42,5	224
40	7-Cl	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	39	232
41	7-Cl	4-CN C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	46	>260
42	7-Cl	2-(OCH <sub>3</sub> ) C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	57	184
43	7-Cl	3-(OCH <sub>3</sub> ) C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	46	163
44	7-Cl	4-(OCH <sub>3</sub> ) C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>			
45	7-Cl	3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	60	212
46	7-Cl	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	"	39	153
47	7-Cl	2 - pyridyl CH <sub>2</sub>	"	9	166
48	7-Cl	3 - pyridyl CH <sub>2</sub>	"	8	184 - 186
49	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	"	7	196
50	7-Cl	4(CH <sub>3</sub> O) C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	"	61	196
51	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	"	36	130
52	7-Cl	4(OCH <sub>3</sub> ) C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (C=O)- CH <sub>2</sub>	"	42	238
53	7-Cl	4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (C=O)CH <sub>2</sub>	"	59	238
54	7-Cl	3-(CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C)-4-(CH <sub>3</sub> O)- -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -(C=O)CH <sub>2</sub>	"	30	136

**Données RMN**

**- Composé 32 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,65 – 1,95 (m, 8H) ; 3,35 (m, 4H) ; 4,7 (d, 2H) ; 5,2 – 5,4 (m, 2H) ; 5,9 (m, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H)

5 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 33 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,35 (m, 4H) ; 5,25 (s, 2H) ; 7,2 – 7,4 (m, 3H) ; 7,45 (d, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

10 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 34 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,70 – 1,90 (m, 8H) ; 2,3 (s, 3H) ; 3,35 (m, 4H) ; 5,25 (s, 2H) ; 7,1 (d, 2H) ; 7,35 (d, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

15 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 35 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,15 – 7,3 (m, 3H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H)

20 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 36 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,25 (s, 2H) ; 7,2 – 7,4 (m, 3H) ; 7,45 (s, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H)

25 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 37 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,65 – 1,85 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 5,15 (s, 2H) ; 7,25 (d, 2H) ; 7,35 (d, 2H) ; 7,55 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H)

30 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 38 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 3,35 (m, 4H) ; 5,25 (d, 2H) ; 7,35 (d, 2H) ; 7,45 (d, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

35 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 39 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,35 (m, 4H) ; 5,35 (s, 2H) ; 7,5 – 7,7 (m, 5H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

40 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 40 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,35 (s, 2H) ; 7,5 – 7,7 (m, 5H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

45

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 41 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,9 (s, 3H) ; 5,35 (s, 2H) ; 6,9 (m, 2H) ; 7,2 (d, 1H) ; 7,3 (t, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

5 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 42 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 2,0 (m, 8H) ; 3,35 (m, 4H) ; 3,75 (s, 3H) ; 5,4 (s, 2H) ; 6,8 (m, 1H) ; 7,15 – 7,3 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,35 (m, 2H)

10 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 43 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,35 (m, 4H) ; 3,8 (s, 3H) ; 5,2 (s, 2H) ; 6,85 (d, 2H) ; 7,45 (d, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H)

15 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 44 :**

1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,2 (s, 2H) ; 7,3 (d, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (s, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

20

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 45 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,85 (s, 3H) ; 3,90 (s, 3H) ; 5,2 (s, 2H) ; 6,85 (d, 1H) ; 7,1 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H)

25

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 46 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,65 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; 7,65 (m, 2H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,55 (d, 1H)

30

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 47 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,3 (s, 2H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,6 (d, 1H) ; 8,75 (s, 1H)

35

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 48 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,55 – 1,9 (m, 8H) ; 3,1 (t, 2H) ; 3,25 (m, 4H) ; 4,25 (t, 2H) ; 7,05 – 7,25 (m, 5H) ; 7,55 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H)

40

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 49 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,9 (m, 8H) ; 3,15 (t, 2H) ; 3,35 (m, 4H) ; 3,75 (s, 3H) ; 4,35 (t, 2H) ; 6,8 (d, 2H) ; 7,15 (d, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

5

**- Composé 50 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 2,2 (m, 2H) ; 2,7 (t, 2H) ; 3,35 (m, 4H) ; 4,2 (t, 2H) ; 7 – 7,3 (m, 5H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

10

**- Composé 51 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,9 (s, 3H) ; 5,6 (s, 2H) ; 7,0 (d, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8 (d, 2H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

15

**- Composé 52 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,55 (s, 2H) ; 7,45 (d, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,9 (d, 2H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

20

**- Composé 53 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,9 (s, 3H) ; 4,0 (s, 3H) ; 5,6 (s, 2H) ; 7,1 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,4 (m, 2H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

25

Exemple 55: 1-Azepan-1-yl-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

Dans un ballon de 50 ml protégé de l'humidité, on place 4,0 g (10,7 mmol) de 4-benzyl-1,7-dibromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one en suspension dans 25 ml d'hexaméthylène imine.

Le mélange est alors chauffé à reflux, sous agitation, pendant 16 heures.  
Après refroidissement, la solution obtenue est concentrée sous vide pour donner 4,8 g de résidu qui est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice, avec élution au mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  99,6 /  $\text{CH}_3\text{OH}$  0,4.

Les fractions pures en CCM sont réunies, évaporées à sec et le produit obtenu (4,0 g) (82,6 % de la théorie) est recristallisé dans l'éthanol.

On obtient 3,2 g de cristaux Rdt = 66 %.

F (Tottoli) = 175° C

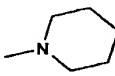
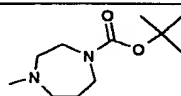
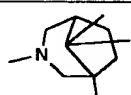
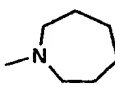

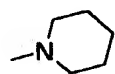
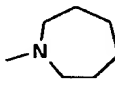
CCM ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  99 /  $\text{CH}_3\text{OH}$  1) : Rf = 0,40

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm)  $\text{CDCl}_3$  :

1,7 – 1,85 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 5,3 (S, 2H) ; 7,2 – 7,35 (m, 3H) ; 7,45 –d, 2H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,15 (S, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

5 Les composés (I) des exemples 56 à 67 sont préparés selon le procédé de l'exemple 55 (tableau 3).

**TABLEAU 3 : STRUCTURES (I) SYNTHETISEES SUIVANT L'EXEMPLE 55**

N° Composé	X <sub>1</sub>	R	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub>	Rd <sup>t</sup> (%)	PF(°C)
56	7-Cl	CH <sub>3</sub>	-N (n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	17	112
57	7-Cl	CH <sub>3</sub>		35	192
58	7-Cl	CH <sub>3</sub>		50	180 – 182
59	7-Cl	CH <sub>3</sub>		60	185
60	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		5	179
61	7-Br	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		71	173
62	7-Br	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		67	183-185
63	7-Br	CH <sub>3</sub>		72	174
64	7-NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	«	32	206
65	8-Cl	CH <sub>3</sub>	«	11	179
66	8-Cl	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	«	<5	-
67	8-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	«	50	202

10 - **Composé 56 :**

R.M.N. <sup>1</sup>H δ (ppm) : 0,8 (t, 6H) ; 1,2 (m, 4H) ; 1,5 (m, 4H) ; 2,9 (m, 2H) ; 3,3 (m, 2H) ; 3,7 (s, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 57** :

5 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,3-1,9 (m, 6H) ; 3 (m, 2H) ; 3,2 (m, 2H) ; 3,6 (s, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,3 (m, 2H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 58** :

10 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,3 (m, 9H) ; 2 (m, 2H) ; 3,2 – 3,7 (m, 11H) ; 7,9 (m, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H)  
Solvant : DMSO

- **Composé 59** :

15 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 0,7 (s, 3H) ; 0,8 (s, 3H) ; 1,0 (s, 3H) ; 1,5-1,9 (m, 5H) ; 2,55 (d, 1H) ; 2,85 (d, 1H) ; 3,15 (m, 4H) ; 3,4 (m, 4H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,0 (s, 1H) ; 8,4 (m, 1H)  
Solvant : DMSO

- **Composé 60** :

20 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,65-1,9 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 7,4-7,6 (m, 5H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,15 (s, 1H) ; 8,45 (d, 1H)  
Solvant : DMSO

- **Composé 61** :

25 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,1 (m, 4H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,3 (m, 3H) ; 7,65 (d, 2H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 62** :

30 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,35-1,95 (m, 6H) ; 3,05 (t, 2H) ; 3,35 (d, 2H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,3 (m, 3H) ; 7,75 (d, 2H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 63** :

35 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7-1,9 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 3,7 (s, 3H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 64** :

40 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7-1,9 (m, 8H) ; 3,3 (s, 4H) ; 5,35 (0, 2H) ; 7,3 (m, 3H) ; 7,5 (m, 2H) ; 8,55 (d, 1H) ; 8,75 (d, 1H) ; 8,9 (s, 1H)



Solvant : DMSO

**- Composé 65 :**

5 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,85-2,00 (m, 4H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,65 (s, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ;  
8,55 (s, 1H)  
Solvant : DMSO

**- Composé 66 :**

10 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,8-2 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,2-7,35 (m, 3H) ; 7,45 (d, 1H) ;  
7,7 (d, 2H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 67 :**

15 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,8-1,95 (m, 8H) ; 2,55 (s, 3H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,15-7,35 (m,  
4H) ; 7,7 (m, 2H) ; 8,25 (m, 2H)  
Solvant :  $\text{CDCl}_3$

Exemple 68 : 1-Azepan-1-yl-4-benzyl-7-chloro-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

20 Dans un ballon de 50 ml muni d'une agitation et d'un réfrigérant, on place 0,44 g (1,27 mmol) de  
1-chloro-4-benzyl-7-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one en suspension dans 2,5 ml  
d'hexaméthylèneimine. Sous agitation, le mélange est chauffé au reflux pendant 16 heures. La  
solution brune obtenue est alors abandonnée jusqu'à refroidissement à la température ambiante ;  
on verse dans un mélange d'eau et chlorure de méthylène, agite et décante les 2 phases. La phase  
25 organique est lavée 2 fois d'eau, séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  puis évaporée sous vide pour donner 0,59 g  
de résidu solide brun.

Celui-ci est chromatographié sur colonne de silice, avec élution au mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  99,5 /  $\text{CH}_3\text{OH}$  0,5.

30 On obtient, après réunion et évaporation des fractions pures en CCM, 0,46 g du composé 68  
(88 % de la théorie).

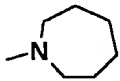
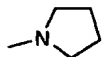
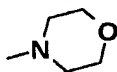
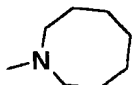
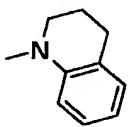
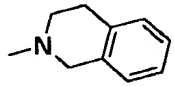
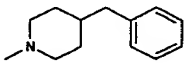
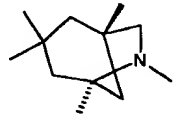
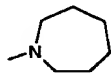
Celui-ci est recristallisé dans l'éthanol pour donner 0,4 g de cristaux incolores. Rdt = 77 %

F (Tottoli) = 162°C

CCM ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  98,5 /  $\text{CH}_3\text{OH}$  1,5) :  $R_f$  = 0,35

35 Les composés (I) des exemples 69 à 84 (tableau 4) sont préparés selon le procédé de l'exemple  
68.

TABLEAU 4

N° Composé	X <sub>1</sub>	R	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub>	Rdt (%)	PF (°C)
69	H	CH <sub>3</sub>		40	199 – 203
70	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	«	66	157
71	6-Cl	CH <sub>3</sub>	«	8,5	>275
72	7-F	CH <sub>3</sub>	«	13	136
73	7-Cl	CH <sub>3</sub>	«	77	145
74	7-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	«	11	98 – 100
75	7-Cl	CH <sub>3</sub>		50	203 - 205
76	7-Cl	CH <sub>3</sub>		25	232 – 233
77	7-Cl	CH <sub>3</sub>		25	123 – 125
78	7-Cl	CH <sub>3</sub>		15	204 – 205
79	7-Cl	CH <sub>3</sub>		30	272
80	7-Cl	CH <sub>3</sub>		25	180
81	7-Cl	CH <sub>3</sub>		25	165
82	7-Br	CH <sub>3</sub>		72	174
83	7-I	CH <sub>3</sub>	"	47	206 – 207
84	7-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	"	34	203

- **Composé 69 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75-1,9 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,6 (s, 3H) ; 7,6 (t, 1H) ; 8 (t, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

5 Solvant : DMSO

- **Composé 70 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7-1,85 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 5,3 (s, 2H) ; 7,2-7,35 (m, 3H) ; 7,45 (d, 2H) ; 7,6 (t, 1H) ; 7,95 (t, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

10 Solvant : DMSO

- **Composé 71 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,5-1,8 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,5 (s, 3H) ; 7,05 (d, 1H) ; 7,5 (t, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

15 Solvant : DMSO

- **Composé 72 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7-1,9 (m, 8H) ; 3,2-3,4 (m, 4H) ; 3,5 (s, 3H) ; 7,8 (m, 1H) ; 7,9 (m, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

20 Solvant : DMSO

- **Composé 73 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7-1,85 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 3,5 (s, 3H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,35 (d, 1H)

25 Solvant : DMSO

- **Composé 74 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,3 (t, 3H) ; 1,7-1,9 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 4,15 (q, 2H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,35 (d, 1H)

30 Solvant : DMSO

- **Composé 75 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,0 (m, 4H) ; 3,35 (m, 4H) ; 3,75 (s, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H)

35 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 76 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 3,1-3,35 (m, 4H) ; 3,65 (s, 3H) ; 3,85 (m, 2H) ; 4,0 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,35 (m, 2H)

40 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 77 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,8 (m, 10H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,75 (s, 3H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

5

**- Composé 78 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,1 (m, 2H) ; 2,8-3,1 (m, 2H) ; 3,65 (m, 1H) ; 3,75 (s, 3H) ; 3,9 (m, 1H) ; 6,15 (d, 1H) ; 6,75 (t, 1H) ; 6,85 (t, 1H) ; 7,1 (d, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

10

**- Composé 79 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,9 (m, 1H) ; 3,2 (m, 1H) ; 3,4 (m, 1H) ; 3,6 (m, 1H) ; 3,7 (s, 3H) ; 4,3 (d, 1H) ; 4,45 (d, 1H) ; 7,05 (d, 1H) ; 7,2 (m, 3H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

15

**- Composé 80 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,4 (m, 2H) ; 1,7 (m, 3H) ; 2,6 (d, 2H) ; 2,9-3,15 (m, 2H) ; 3,3-3,5 (m, 2H) ; 3,65 (s, 3H) ; 7,0-7,35 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,3 (m, 2H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

20

**- Composé 81 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1 (s, 3H) ; 1,1 (s, 3H) ; 1,25-1,4 (m, 5H) ; 1,45 (d, 1H) ; 1,6 (m, 2H) ; 1,9 (d, 1H) ; 2,05 (m, 1H) ; 3,35 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 3,7 (s, 3H) ; 4 (m, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,6 (d, 1H)

25

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 82 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7-1,9 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 3,7 (s, 3H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

30

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 83 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7-1,9 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 3,7 (s, 3H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,65 (s, 1H)

35

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 84 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7-1,85 (m, 8H) ; 3,3 (s, 4H) ; 3,5 (s, 3H) ; 3,9 (s, 3H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,6 (s, 1H) ; 8,3 (d, 1H)

40

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**Exemple 85 :** 1-Azepan-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Dans un ballon de 150 ml muni d'une agitation et d'un réfrigérant, on dissout 1,0 g (2,68 mmol) 1-Azepan-1-yl-4-benzyl-4H-[1,2,4] triazolo[4,3-a] quinazolin-5-one dans 60 ml de tétrahydrofurane.

On additionne 2,0 g de formiate d'ammonium puis 1,5 g de palladium activé à 10 % sur charbon. Le mélange est agité et chauffé au reflux du solvant pendant 5 heures.

Après refroidissement, la suspension est filtrée puis le solvant évaporé sous vide pour donner 0,55 g de solide résiduel.

Celui-ci est chromatographié sur silice, avec élution au mélange CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 97 / CH<sub>3</sub> OH 3 ; les fractions pures en CCM sont regroupées et concentrées sous vide ; on obtient 0,42 g de résidu solide (Rendement = 55 %)

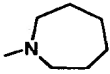
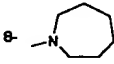
F (Tottoli) = 222 – 224°C

CCM (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 95 / CH<sub>3</sub> OH 5) : R<sub>f</sub> = 0,4

R.M.N. <sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,65-1,85 (m, 8H) ; 3,25 (m, 4H) ; 7,5 (t, 1H) ; 7,9 (t, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 12,6 (m, 1H)  
Solvant : DMSO

Les composés (I ; R = H) des exemples 86 à 90 (tableau 5) sont préparés selon le procédé de l'exemple 85.

**TABLEAU 5**

N° composé	X <sub>1</sub>	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub>	Rd <sup>t</sup> (%)	PF (°C)
86	7-Br		96	> 290
87	8-CH <sub>3</sub>	«	64	-
88		«	75	-
89	7-Br	«	89	> 300
90	7-Br	«	90,5	> 300

**- Composé 86 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7-1,85 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 12,8 (m, 1H)  
Solvant : DMSO

5

**- Composé 87 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7-1,85 (m, 8H) ; 3,3 (m, 7H) ; 7,35 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 12,45 (m, 1H)  
Solvant : DMSO

10

**- Composé 88 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,4-1,9 (m, 16H) ; 3,3 (m, 4H) ; 3,6 (m, 4H) ; 6,85 (d, 1H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,9 (d, 1H) ; 12,0 (m, 1H)  
Solvant : DMSO

15

**- Composé 89 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,9 (m, 4H) ; 3,25 (m, 4H) ; 8 (d, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 12,75 (m, 1H)  
Solvant : DMSO

20

**- Composé 90 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,4 (m, 1H) ; 1,6 – 1,9 (m, 5H) ; 2,85 (m, 2H) ; 3,3 (m, 2H) ; 8,05 – 8,25 (m, 3H) ; 12,8 (m, 1H)  
Solvant : DMSO

25

Exemple 91 1-Azepan-1-yl-7-chloro-4H-[1,2,4] triazolo[4,3-a] quinazolin-5-one.

10,0 g de 1-Azepan-1-yl-4-benzyl-7-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
30 (24,5mmol) puis 19,6 g (147 mmol) de chlorure d'aluminium sec sont placés en suspension dans 200 ml de benzène anhydre.

La suspension est agitée et chauffée à 50° C, à l'abri de l'humidité.

Après 1 heure 30, on laisse refroidir, additionne de la glace au mélange réactionnel puis agitée pendant 30 minutes.

35 Le précipité est essoré, lavé à l'eau et séché à 50°C pour donner 7,5 g de solide pur en CCM.

(Rendement = 96 %)

F (Tottoli > 300°C)

CCM ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  95 /  $\text{CH}_3\text{OH}$  5) :  $R_f$  = 0,35

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,65-1,9 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 12,8 (m, 1H)  
Solvant : DMSO

5

Exemples 92 à 182 :

Les composés des exemples 101 à 106, 110, 111, 114 à 126, 129, 130 et 137 à 157 sont préparés suivant la procédure décrite à l'exemple 1.

10

Les composés des exemples 158 à 181 sont préparés suivant la procédure décrite à l'exemple 2.

Les composés des exemples 107 à 109, 112, 113, 127, 128, 131 à 135 et 182 sont préparés suivant la procédure décrite à l'exemple 55.

15

Les composés des exemples 92 à 100 sont préparés suivant la procédure décrite à l'exemple 91.

**B. Composés intermédiaires**

20

Des réalisations particulièrement préférées des composés intermédiaires de la présente invention peuvent être préparées selon les exemples qui suivent. La personne versée dans l'art pourra cependant facilement modifier les modes opératoires décrits ci-dessous en fonction de l'intermédiaire désiré.

Exemple 183

25

**Intermédiaire 1 :**

1, 2, 3, 4-3-tétrahydro, 3-benzyl 6-bromo 4-oxo 2-thia quinazoline à partir de l'acide 5-bromo anthrarilique.

30

Dans un réacteur muni d'une agitation, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome sont placés 150 g (694 mmol) d'acide 5-bromo 2-amino benzoïque en suspension dans 1,5 l d'acide acétique.

Sous agitation, le mélange est chauffé à reflux, puis 92 ml (103 g ; 694 mmol) d'isothiocyanate de benzyle sont additionnés lentement et régulièrement par l'ampoule à brome.

35

Après fin de l'addition, l'agitation et le chauffage à reflux sont maintenus pendant 6 heures ; durant cette période, la solubilisation se fait progressivement.

Après refroidissement, jusqu'à température ambiante le solide qui a précipité est filtré et lavé à l'acide acétique.

Le produit obtenu est séché sous vide, à 60° C, pour donner 125,2 g du composé attendu, pur en CCM (solvant d'élution : chlorure de méthylène 99,2 / méthanol 0,8 ; Rf = 0,9)

5 Rendement = 52 %

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont compatibles avec la structure attendue.

#### Exemple 184

##### Intermédiaire 2 :

10 3, 4-Dihydro-3-benzyl 6-bromo 2-hydrazino quinazolin-4-one.

Dans un réacteur muni d'une agitation et d'un réfrigérant sont placés 125,2 g (360 mmol) de 1, 2, 3, 4-tétrahydro-3 benzyl 6-bromo 4-oxo 2-thio quinazoline (Intermédiaire 1) en suspension dans 3,5 l d'éthanol.

15 Sous agitation, on additionne 167,6 g (3.348 mmol = excès 9,3) d'hydrate d'hydrazine.

La suspension obtenue est chauffée à reflux pendant 18 heures, pendant lesquelles le passage en solution se fait progressivement.

Après refroidissement à la température ambiante, la moitié environ du solvant est évaporée sous vide et la solution résiduelle obtenue est abandonnée dans un bain de glace pendant 1 heure.

20 Après filtration du précipité, lavage à l'éthanol froid puis séchage sous vide à 60° C, on obtient 89,7 g du composé attendu, pur en CCM (solvant d'élution ; chlorure de méthylène 99 / méthanol 1 ; Rf = 0.1)

Rendement = 72 %

les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont compatibles avec la structure attendue.

25

#### Exemple 185

##### Intermédiaire 3 :

4-benzyl 7-chloro 1-mercapto triazolo [4, 3-a] quinazoline -5-one

30 Dans un réacteur muni d'une agitation et d'un réfrigérant, on met 47,7 g (158 mmol) de 3,4-dihydro 3-benzyl 6-chloro 2-hydrazino quinazolin-4-one (préparée de façon similaire à l'intermédiaire 2) en solution dans 600 ml de pyridine.

On additionne alors 25,3 g (158 mmol de xanthogénate de potassium) par fractions, la solution obtenue est chauffée à reflux, pendant 7 heures, sous agitation, pendant 7 heures, au cours

35 desquelles un solide précipite progressivement.



Après repos à température ambiante pendant une nuit, le précipité est séparé par filtration puis redissous dans 1,5 litre d'eau.

La solution obtenue est neutralisée par de l'acide acétique, puis le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché.

- 5 On obtient 54,0 g de produit brut (Rdt  $\approx$  100 %) qui sera utilisé tel quel pour l'étape suivante.

#### Exemple 186

##### Intermédiaire 4 :

4-benzyl 7-chloro 1-méthylthio triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one.

10

Dans un réacteur muni d'une agitation et d'une ampoule à brome, on place une solution de 6,72g de soude dans 1200 ml d'eau puis additionne 57,0 g (166 mmol) de 4-benzyl 7-chloro 1-mercapto triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one (Intermédiaire 3).

- 15 Sous agitation, on additionne 15,74 ml (166 mmol) de sulfate de diméthyle, à température ambiante, sur une période de 30 mm.

L'agitation est maintenue pendant 7 heures.

Après abandon à température ambiante pendant une nuit, le précipité est filtré, lavé à l'eau puis séché sous vide.

On obtient 51,2 g de solide brut qui est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

- 20 Rendement = 100%

#### Exemple 187

##### Intermédiaire 5 :

4-benzyl 1,7-dichloro triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one.

- 25 Dans un réacteur muni d'une agitation, d'un tube plongeant et d'un réfrigérant, on place 51,0 g (143 mmol) de 4-benzyl 7-chloro 1-méthylthio triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one (Intermédiaire 4) dans un mélange de 1,5 l de chloroforme et 0,9 l d'eau.

Sous agitation, on refroidit à 0° C, puis fait passer un courant de chlore, en maintenant la température inférieure à 10° C, pendant 2 heures.

- 30 On interrompt alors l'arrivée de chlore, laisse le mélange revenir à la température ambiante puis maintient l'agitation pendant 2 heures.

Les 2 phases sont séparées par décantation, la phase chloroformique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide.

- 35 On obtient 50,9 g de résidu solide brut. Celui-ci est mis en suspension dans 400 ml d'éthanol, agité pendant 30 minutes. L'insoluble est filtré, lavé à l'éthanol et séché à 50° C sous vide pour

donner 46,5 g du composé attendu, pur en CCM (solvant d'élution ; chlorure de méthylène 99 / méthanol 1 ;  $R_f = 0,50$ )

Rendement = 94 %

Les spectres RMN du proton et du  $^{13}\text{C}$  sont compatibles avec la structure attendue.

5

#### Exemple 188

##### **Intermédiaire 6 :**

4-benzyl 7-bromo triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one.

- 10 Dans un réacteur de 6 litres, muni d'une agitation, on place 89,7 g (260 mmol) de 3,4-dihydro 3-benzyl 6-bromo 2-hydrazino quinazolin-4-one (Intermédiaire 2) en suspension dans 2,9 l de chloroforme sec.

On agite, refroidit la suspension à  $0^\circ\text{C}$  au moyen d'un bain de glace, puis additionne 216 ml (192,5 g ; 1.299 mmol = excès 5,5) d'orthoformiate de triéthyle, ce qui entraîne une légère

- 15 augmentation de température (jusqu'à  $6^\circ\text{C}$ ).

En maintenant la température en dessous de  $5^\circ\text{C}$ , on ajoute rapidement 8,2 ml d'acide sulfurique en solution concentrée.

On agite alors pendant 15 mn à température  $< 5^\circ\text{C}$ , puis ôte le bain de glace ; l'agitation est maintenue pendant 4 heures, pendant lesquelles un solide précipite progressivement.

- 20 On additionne 1,5 l d'eau et 0,7 l de chloroforme, agite jusqu'à complète répartition entre les 2 phases puis neutralise la phase aqueuse à pH 7 par du bicarbonate de sodium.

La phase organique est décantée, lavée avec une solution saturée en NaCl, séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et évaporée sous vide pour donner 91,3 g du composé attendu, pur en CCM (solvant d'élution : chlorure de méthylène 97 / méthanol 3 / ammoniac concentré 0,3 ;  $R_f = 0,5$ )

- 25 Rendement = 99 %

PF (Tottoli) =  $237^\circ\text{C}$

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont compatibles avec la structure attendue.

#### Exemple 189

- 30 **Intermédiaire 7 :**

4-benzyl-1, 7dibromo triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one.

Dans un réacteur de 3 litres équipé d'une agitation, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on place 35 g (98,5 mmol) de 4-benzyl 7-bromo triazolo [4,3-a]quinazoline-5-one (Intermédiaire

- 35 6) en suspension dans 630 ml de chloroforme et 11 ml de pyridine.

Sous agitation, 16,4 ml (320 mmol) de brome sont ensuite additionnés à température ambiante, sur une période de 30 minutes.

Après fin de l'addition, l'agitation à température ambiante est maintenue pendant 1 heure.

le milieu réactionnel est partagé entre 1 l d'eau et 1,5 l de chloroforme et le mélange hétérogène agité pendant 15 mn.

L'insoluble est essoré, lavé à l'eau jusqu'à pH neutre puis trituré dans l'éthanol.

Après séchage sous vide, à 50 ° C, on obtient une première fraction de 8,2 g du composé attendu pur en CCM (solvant d'élution : chlorure de méthylène 99 / méthanol 1 ; Rf = 0,6).

Après séparation de la phase chloroformique, lavage avec une solution de bicarbonate de sodium puis avec de l'eau, séchage (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), évaporation du solvat sous vide puis trituration du résidu dans de l'éthanol, filtration et séchage du solide, à 50° C, on obtient 33,1 g d'une seconde fraction du composé attendu, équivalent en CCM à la fraction précédente.

Rendement = 96 %

total (des 2 fractions)

15 Le spectre RMN <sup>1</sup>H est compatible avec la structure attendue.

#### Evaluation de l'activité *in vitro* des composés des exemples

La capacité des composés de formule (I) de l'invention à inhiber les phosphodiésterases des nucléotides cycliques est évaluée par la mesure de leur CI<sub>50</sub> (concentration nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité enzymatique). Dans le cas des PDE4, cette valeur est comparée à la CI<sub>50</sub> du rolipram, inhibiteur spécifique de PDE4, par le rapport CI<sub>50</sub> du rolipram sur CI<sub>50</sub> du produit à tester vis-à-vis de la même préparation enzymatique.

Les phosphodiésterases de type 4 sont obtenus à partir d'une préparation cytosolique extraite d'une lignée cellulaire d'origine humaine U937 selon la méthode adaptée de T.J. Torphy et al., 1992, J.Pharm.Exp. Ther. 263 : 1195-1205

Les autres types de phosphodiésterases sont obtenus lors d'une purification partielle par FPLC sur colonne Mono Q (anion exchange column ) selon une méthode adaptée de **Lavan B. E., Lakey T., Houslay M. D.** Biochemical Pharmacology, 1989, 38(22), 4123-4136., et de **Silver P.J** et al., 1988, Eur.J. Pharmacol. 150 : 85-94, soit , à partir de lignées cellulaires d'origine humaine pour PDE 1 (lignée monocyttaire TPH1) et PDE5 (lignée issue d'un adénocarcinome MCF7) , soit à partir d'aorte de chien pour PDE 3, soit, pour la PDE3A humaine, à partir d'un clonage de gènes dans des cellules d'insectes SF21 dans baculovirus, selon la méthode adaptée de Luckow, V. A. and al., 1991 in Recombinant DNA Technology&Applications.,eds. Prokop, Bajpai,R.K.&Ho,C.S., pp97-152.

La mesure de l'activité enzymatique des différents types de PDE, et en particulier des PDE 4, est faite selon une méthode adaptée de W.J. Thompson et al. 1979, *Advances in Cyclic Nucleotide Research*, Vol. 10 : 69-92, ed. G. Brooker et al. Raven Press, NY.

5 Pour la détermination de la  $CI_{50}$ , l'activité enzymatique est mesurée en présence de l'inhibiteur dans une gamme de concentrations de 0,1 à 100  $\mu M$ .

Le tableau 6 suivant illustre l'activité inhibitrice de PDE4 comparativement à celle du rolipram sur une préparation d'enzyme obtenue à partir de la lignée U937.

**Tableau 6**

N° composé	IC <sub>50</sub> ( $\mu M$ )	N° composé	IC <sub>50</sub> ( $\mu M$ )	N° composé	IC <sub>50</sub> ( $\mu M$ )	N° composé	IC <sub>50</sub> ( $\mu M$ )
3	0,86	25	0,94	47	3,27	69	12,1
4	0,085	26	0,053	48	0,98	70	1,27
5	0,61	27	0,36	49	1,97	72	3,8
6	0,45	28	0,015	50	1,25	73	0,95
7	0,082	29	0,072	51	5,36	74	0,55
8	0,15	30	0,013	52	0,63	75	2,7
9	0,06	31	2,5	53	1,3	76	24,6
10	0,30	32	2,4	54	0,54	77	0,95
11	0,13	33	1,59	55	0,21	78	13,5
12	0,48	34	1,51	56	4,6	79	14,4
13	0,19	35	0,76	57	2,7	80	60,5
14	0,10	36	1,27	58	14,7	82	0,42
15	0,34	37	1,28	59	16,0	83	1,2
16	0,038	38	2,11	60	5,96	84	3,37
17	1,36	39	1,54	61	0,09	85	41,6
18	0,41	40	3,47	62	0,35	86	5,34
19	0,98	41	1,8	63	0,42	89	18,4
20	0,84	42	1,0	64	6,9	90	15,6
21	0,78	43	1,1	65	13,6	91	6,3
22	0,56	44	0,91	66	3,6		
23	1,1	45	1,38	67	3,1		
24	1,64	46	0,32	68	0,24		

L'examen des résultats du tableau 6 montre que les produits de l'invention testés dans l'essai inhibent l'enzyme PDE4 d'origine humaine beaucoup plus efficacement que le rolipram, et dans certains cas sont environ 100 fois plus actifs que le rolipram.

5 **Evaluation de l'activité *in vivo* des composés de l'invention**

Les effets des produits de l'invention sont étudiés chez le rat dans un modèle d'infiltration d'éosinophiles induite par une stimulation antigénique selon une méthodologie adaptée de Lagente V. *et al.*, (1994) Br. J. Pharmacol. 112, 83P.

## **Références**

- Barad, M. et al., PNAS, 1998, Vol. 95(25), p. 15020-15025
- Belayev, L. et al., Brain Res., 1998 March 23, Vol. 787(2), p. 277-285
- 5 Block, F. et al., Neuroreport, 1997 December 1, Vol. 8(17), p. 3829-3832
- Egawa, T. et al., J. Pharmacol., 1997 November, Vol. 75(3), p. 275-281
- Goncalves de Moraes, V.-L. et al., Br. J. Pharmacol., 1998 February, Vol. 123(4), p. 631-636
- Hasko, G. et al., Eur. J. Immunol., 1998 February, Vol. 28(2), p. 468-472
- Herzer, W.-A. et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 1998, Vol. 32(5), p. 769-776
- 10 Itoh, A. et al., Methods and Findings in Exp. and Clin. Pharm., 1998, Vol. 20(7), p. 619-625
- Kim, O. H., Lerner A., Blood, 1998 October 1, Vol. 92(7), p. 2484-2494
- Lelkas, Z. et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 1998 August, Vol. 60(4), p. 835-839
- Liang, L. et al., Diabetes, 1998 April, Vol. 47(4), p. 570-575
- Merz, K.-H. et al., J. Med. Chem., 1998 November 19, Vol. 41(24), p. 4733-4743
- 15 Miotto, J.-M. et al., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 1998 March, Vol. 18(3), p. 411-420

20

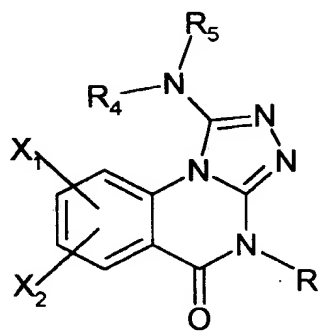
25

30

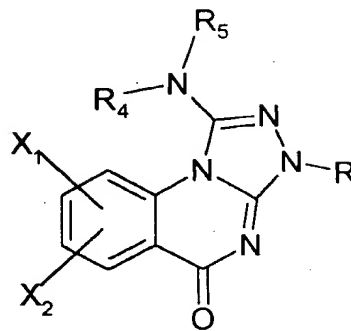
35

## Revendications

1. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones de formule I ou II :



I



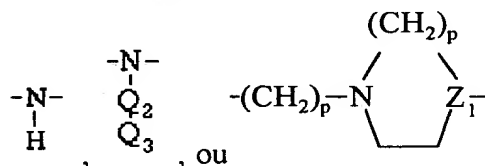
II

5 I et II étant des isomères de position du groupe R sur les azotes 3 ou 4, dans lesquelles :

-  $X_1$  et  $X_2$ , semblables ou différents, représentent :

- hydrogène, hydroxy, halogène, amino, nitro, mercapto, cyano, carboxy,
- alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $-S(O)_mR_8$  dans lequel m est 0, 1 ou 2 et  $R_8$  est un alkyle inférieur, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes,
- $-CO-Q_1-Q_2-Q_3$  dans lequel :

$-Q_1-$  est : une liaison de valence simple,  $-O-$ ,



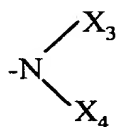
de 0 à 3, et  $Z_1$  est CH, N ou O,

$-Q_2-$  est :

a)  $-(CH_2)_q-$ , q étant égal à 0, 1, 2, 3, ou 4, ou

b)  $-(CH_2-CH_2-O)_r-$ , r étant égal à 2, 3, ou 4, et

$-Q_3$  est :  $-H$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-O-CO-$ ,  $X_3$ ,  $-NHX_3$  ou



dans lequel  $X_3$  et  $X_4$ , semblables ou différents, représentent un groupement

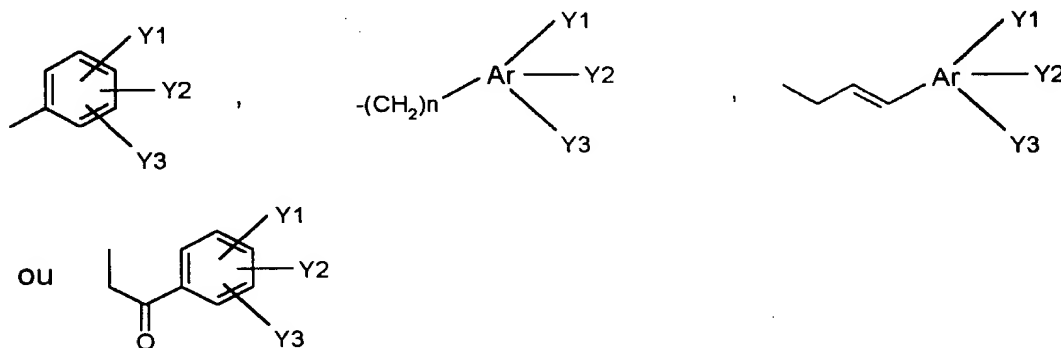
alkyle inférieur,  $X_3$  et  $X_4$  pouvant être liés pour former un cycle, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N,



- $\text{-NH-R}_1$  dans lequel  $\text{R}_1$  représente un groupement alkyle inférieur, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, alcoxy inférieur ou  $\text{-CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$ , ou
- $\text{-NR}_2\text{R}_3$  dans lequel  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$ , semblables ou différents, représentent un alkyle inférieur, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, halogène, cyano, alcoxy inférieur ou  $\text{-CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$ ,  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  pouvant être liés pour former un cycle, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $\text{-CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$ ;

- R représente :

- alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, 2-, 3- ou 4-pyridylalkyle éventuellement substitué par un alkyle inférieur, un alcoxy inférieur, un groupement hydroxy, halogène ou amino,



dans lesquels :

- n est un nombre entier de 1 à 5,
- Ar est un cycle aromatique comprenant 5 ou 6 atomes incluant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $\text{-CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$ ;
- $\text{Y}_1$ ,  $\text{Y}_2$  et  $\text{Y}_3$ , semblables ou différents représentent :
  - hydrogène, hydroxy, mercapto, amino, nitro, halogène, cyano,  $\text{-CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$ ,
  - alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $\text{-S(O)}_m\text{R}_8$  dans lequel m est 0, 1 ou 2 et  $\text{R}_8$  est un alkyle inférieur, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes ; et



- R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, représentent :

- alkyle inférieur, aralkyle, cycloalkyle ou cycloalkyl alkyle, lorsque R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont différents,
- R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> alkyle inférieur lorsque R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont semblables pouvant être liés pour former un cycle, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, phényle alkyle ou CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>, deux des atomes du cycle ainsi formé pouvant également faire partie d'un autre cycle choisi parmi phényle ou hétéroaryle comportant de 4 à 8 atomes incluant 1 à 4 hétéroatomes ;

éventuellement leurs formes racémiques et leurs isomères, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

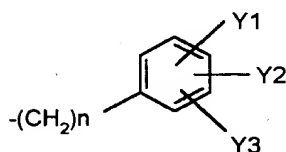
2. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon la revendication 1, dans lesquelles :

X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> représentent un atome d'hydrogène, ou

X<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et X<sub>2</sub> est un groupement halogène, amino, alkyle inférieur, hydroxy ou -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> dans lesquels R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont des alkyles inférieurs, éventuellement liés pour former un cycle,

R représente :

- un groupement alkyle inférieur, alcényle inférieur, 2-, 3- ou 4-pyridylalkyl éventuellement substitué sur le noyau pyridine par un alkyle inférieur, un halogène ou un hydroxy ;

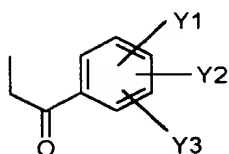


dans lequel :

- n est un nombre entier de 1 à 3,
- Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement méthoxy,
- Y1 et Y2 représentent chacun un atome d'hydrogène et Y3 représente un groupement alkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes halogènes, alcoxy inférieur, halogène ou cyano, ou,

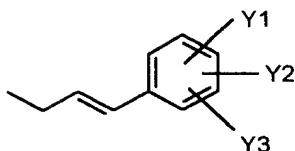


- Y1 représente un atome d'hydrogène et Y2 et Y3, semblables ou différents, représentent un groupement hydroxy, halogène ou alcoxy inférieur,



dans lequel :

- 5
  - Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un atome d'hydrogène,
  - Y1 et Y2 représentent chacun un atome d'hydrogène et Y3 représente un groupement alcoxy inférieur ou halogène, ou
  - Y1 représente un atome d'hydrogène, Y2 représente un groupement alcoxy inférieur et Y3 représente un groupement  $-\text{CO}-\text{Q}_1-\text{Q}_2-\text{Q}_3$  ; ou



10

dans lequel :

- Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un atome d'hydrogène, et

15  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$ , semblables ou différents, représentent un alkyle inférieur,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  étant liés pour former un cycle.

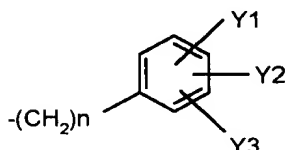
3. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon la revendication 1 ou 2, dans lesquelles :

$\text{X}_1$  représente un atome d'hydrogène,

20  $\text{X}_2$  représente un groupement halogène, amino, alkyle inférieur, hydroxy ou  $-\text{NR}_2\text{R}_3$  dans lequel  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  sont des alkyles inférieurs,

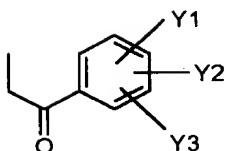
$\text{R}$  représente :

- un groupement alkyle inférieur, alcényle inférieur, 3-pyridylméthyle,



dans lequel :

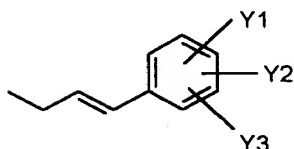
- n est un nombre entier de 1 à 3,
- Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement méthoxy, en particulier le 3, 4, 5-triméthoxy,
- 5      - Y1 et Y2 représentent chacun un atome d'hydrogène et Y3 représente un groupement alcoxy inférieur ou halogène,
- Y1 représente un atome d'hydrogène et Y2 et Y3, semblables ou différents, représentent un groupement alcoxy inférieur éventuellement ponté entre les deux oxygènes, tel que le 3,4-méthylènedioxy ;



10

dans lequel :

- Y1 représente un atome d'hydrogène, Y2 représente un groupement alcoxy inférieur et Y3 représente un groupement - CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub> ; ou



dans lequel :

- 15      - Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un atome d'hydrogène, et

R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, semblables ou différents, représentent un alkyle inférieur, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> étant liés pour former un cycle.

20      4. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lesquelles :

- le groupement halogène est choisi parmi F, Cl, Br ou I,
- le groupement alkyle inférieur est un groupement linéaire ou ramifié comportant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 25      - le groupement alcoxy inférieur est un groupement linéaire ou ramifié comportant de 1 à 5 atomes de carbone,



- le groupement alkylthio inférieur est un groupement linéaire ou ramifié comportant de 1 à 5 atomes de carbone,
- le groupement alcényle inférieur comporte de 3 à 6 atomes de carbone,
- le groupement alcynyle inférieur comporte de 3 à 6 atomes de carbone,
- 5 - le groupement 2-, 3- ou 4-pyridylalkyle comprend un alkyle comprenant 1 à 5 atomes de carbone,
- le groupement aryle comporte de 5 à 8 atomes,
- le groupement aralkyle comprend un alkyle comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le groupement cycloalkyle comporte de 3 à 8 atomes de carbone,
- 10 - le groupement cycloalkyl alkyle comprend un alkyle comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- les groupements alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou alkylthio inférieur substitués par un ou plusieurs atomes halogènes sont choisis parmi les groupements  $-(CH_2)_p-CF_3$ ,  $-O-(CH_2)_p-CF_3$  ou  $-S-(CH_2)_p-CF_3$ , dans lesquels p est un nombre entier de 0 à
- 15 3.

5. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon la revendication 1, dans lesquelles :

- $X_1$  et  $X_2$ , semblables ou différents, représentent  $-NR_2R_3$  dans lequel  $R_2$  et  $R_3$ , semblables ou différents, représentent un alkyle inférieur, éventuellement substitué
- 20 par 1 ou 2 groupements choisis parmi hydroxy, halogène, cyano, alcoxy inférieur ou  $-CO-Q_1-Q_2-Q_3$ , et
- $R_4$  et  $R_5$  sont liés pour former un cycle, ce cycle étant caractérisé en ce qu'il comprend entre 1 et 4 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N.

25 6. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon la revendication 1 ou 5, dans lesquelles  $R_4$  et  $R_5$  sont liés pour former un cycle choisi parmi les cycles saturés de formule  $C_mN$  dans laquelle m est un nombre entier de 2 à 7.

7. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon la revendication 6, dans lesquelles  $R_4$  et  $R_5$  sont

30 liés pour former un cycle choisi parmi le groupe comportant pyrrolidine, piperidine, homopipéridine ou piperazine.

8. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon l'une quelconque des revendication 5 à 7, dans lesquelles le cycle formé par la liaison de  $R_4$  et  $R_5$  comprend entre 1 et 4 substituants choisis

35 parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $-CO-Q_1-Q_2-Q_3$ .

9. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon l'une quelconque des revendication 1 à 8, dans lesquelles  $X_1$  et  $X_2$  sont situés en position 7 et 8 du cycle aromatique des composés de formule I et II auquel ils sont liés.

5

10. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon l'une quelconque des revendication 1 à 3, dans lesquelles  $X_1$  et  $X_2$  représentent  $-NR_2R_3$  dans lequel  $R_2$  et  $R_3$  sont liés pour former un cycle, comprenant entre 1 et 4 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N.

10 11. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon la revendication 9, dans lesquelles  $R_2$  et  $R_3$  sont liés pour former un cycle choisi parmi les cycles saturés de formule  $C_mN$  dans laquelle m est un nombre entier de 2 à 7.

12. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon la revendication 9 ou 10, dans lesquelles  $R_2$  et  $R_3$   
15 sont liés pour former un cycle choisi parmi le groupe comportant pyrrolidine, piperidine, homopipéridine ou cyclooctylamine.

13. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon l'une quelconque des revendication 1 à 12, dans lesquelles les substituants  $Y_1$ ,  $Y_2$  et  $Y_3$  sont situés en position 3 et/ou 4 du cycle aromatique  
20 auquel ils sont liés.

14. 14. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisés en ce qu'il s'agit de composés de formule I.

25 15. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones choisies parmi le groupe comprenant :

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3-phenyl-allyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-allyl-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-methyl benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-bromo benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-fluoro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one



1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-trifluoromethyl benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-cyanobenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-methoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-methoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-methoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3, 4-dichlorobenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3,4 dimethoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-pyridylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-pyridylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-pyridylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-phenylethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-[2-(4-methoxyphenyl) ethyl]-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3 phenylpropyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-ethyl]-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxo-ethyl]-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

5-[(1-azepan-1-yl-7-chloro-5-oxo-5H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-4-yl)-acetyl]-2-methoxy-benzoic acid -methyl ester

1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(4-chloro phenylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-pyridinylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-piperidin-1-yl-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-pyrrolidin-1-yl-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-8-methyl-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-(3-allyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-(3-benzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-methylbenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(2-chlorobenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3-chlorobenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-chlorobenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-bromobenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-fluorobenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-trifluoromethyl benzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-cyanobenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(2-methoxybenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3-methoxybenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-methoxybenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3, 4-dichlorobenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3, 4-dimethoxybenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(2-pyridylmethyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3-pyridylmethyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(2-phenylethyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-3-[2-(4-methoxyphenyl) ethyl]-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3-phenylpropyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-3-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-ethyl]-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-3-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxo-ethyl]-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one  
5-[(1-azepan-1-yl-7-chloro-5-oxo-5H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-3-yl)-acetyl]-2-methoxy-benzoic acid methyl ester  
1-azepan-1-yl-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-s]quinazolin-5-one  
7-chloro-1-dibutylamino-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one  
7-chloro-4-methyl-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one  
4-(7-chloro-4-methyl-5-oxo-4, 5-dihydro-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-1-yl)-[1,4]diazepane-1-carboxylic acid tert-butyl ester  
7-chloro-4-methyl-1-(1,8,8-trimethyl-3-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-phenyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
4-benzyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one  
4-benzyl-7-bromo-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-4-benzyl-7-nitro-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one



1-azepan-1-yl-8-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-4-benzyl-8-chloro-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-4-benzyl-8-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-4-benzyl-7-chloro-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-4-benzyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-6-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-fluoro-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-ethyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one  
7-chloro-4-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one  
7-chloro-4-methyl-1-morpholin-4-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azocan-1-yl-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
7-chloro-1-(3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
7-chloro-1-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
1-(4-benzyl-piperidin-1-yl)-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
7-chloro-4-methyl-1-(1,3,3-trimethyl-6-aza-bicyclo [3,2,1] oct-6-yl)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-bromo-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-iodo-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-methoxy-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-bromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-8-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-8-azepan-1-yl-4-benzyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
7-bromo-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-8-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one  
7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinnazolin-5-one



7-bromo-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-hydroxy-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-7-carbonitrile  
1,8-bis-azepan-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-4,8-dimethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
7-bromo-4-nbutyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4-(2,2,2-trifluoro-1-ethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
7-bromo-4-(2-hydroxy-1-ethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
7-bromo-4-propargyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
7-bromo-4-cyclopentylmethyl-1-pyrrolidin-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
4-benzyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
4-benzyl-7-chloro-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
4-benzyl-7-chloro-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-fluorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
4-benzyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
4-benzyl-7-bromo-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
7-bromo-4-(4-chlorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
7-bromo-4-(4-fluorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(4-fluorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
4-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
7-bromo-4-(3,5-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester

4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

4-(7-bromo-5-oxo-1-piperidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

4-(1-azepan-1-yl-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

4-benzyl-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-4-benzyl-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

4-benzyl-7-methoxy-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-4-benzyl-7-methoxy-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-7-carbonitrile

1-azepan-1-yl-4-benzyl-8-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

8-azepan-1-yl-4-benzyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1,8-bis-azepan-1-yl-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-chloro-1-pyrrolidin-1-yl-4-pyridin-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-4-pyridin-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-pyridin-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one, N-oxide

7-bromo-4-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-4-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one hydrochloride

1-azepan-1-yl-7-bromo-4-pyridin-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-methyl-4-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-methyl-4-pyridin-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-phenethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-[2-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-[2-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-4-(3-phenyl-allyl)-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-methyl-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-methyl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-hydroxy-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1,8-bis-azepan-1-yl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-4-[3-(4-chlorophenyl)allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-4-[3-(pyridin-3-yl)allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-3,8-dimethyl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-3-(n-butyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-fluoro-benzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3,4-dimethoxy-benzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-3-(4-chloro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-3-(4-fluorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-bromo-3-(4-fluoro-benzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-bromo-3-(3,4-dimethoxy-benzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

3-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-3-(3,5-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-3-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester

4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)-benzonitrile

4-(1-azepan-1-yl)-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)-benzonitrile

7-bromo-3-(pyridin-3-ylmethyl)-1-pyrrolidin-3-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-bromo-3-pyridin-3-ylmethyl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one



1-azepan-1-yl-7-chloro-3-[2-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-3-[2-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-3-(3-phenyl-allyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
7-bromo-1-piperidin-1-yl-3-(3-phenyl-allyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
7-methyl-3-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-methyl-3-(3-phenyl-allyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
7-hydroxy-3-(3-phenyl-alkyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
1,8-bis-azepan-1-yl-3-(3-phenyl-allyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
4-benzyl-7-chloro-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

**16. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones choisies parmi le groupe comprenant :**

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-allyl-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-methyl benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-bromo benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-fluoro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-trifluoromethyl benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-cyanobenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-methoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-methoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-methoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3, 4-dichlorobenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-4 dimethoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-pyridylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-pyridylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-phenylethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one  
1-azepan-1-yl-7-chloro-4-[2-(4-methoxyphenyl) ethyl]-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]

quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-phenylpropyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one  
5-[(1-azepan-1-yl-7-chloro-5-oxo-5H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-4-yl)-acetyl]-2-methoxy-benzoic acid -methyl ester

1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(4-chloro phenylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-pyridinylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-piperidin-1-yl-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-pyrrolidin-1-yl-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(2-chlorobenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(2-methoxybenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-methoxybenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3, 4-dimethoxybenzyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3-pyridylmethyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-3-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-ethyl]-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one

5-[(1-azepan-1-yl-7-chloro-5-oxo-5H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-3-yl)-acetyl]-2-methoxy-benzoic acid methyl ester

1-azepan-1-yl-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-s]quinazolin-5-one

4-benzyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one

4-benzyl-7-bromo-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-ethyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one

1-azocan-1-yl-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-bromo-4-methyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-fluorobenzyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan -1-yl-7-chloro-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

4-benzyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-4-(4-chlorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-4(4-flurobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one



7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester

4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

7-bromo-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a] quinazolin-5-one

7-bromo-4-(3-phenyl-allyl)-1-piperidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a] quinazolin-5-one

7-methyl-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-methyl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

7-hydroxy-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

17. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones choisies parmi le groupe comprenant :

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-methyl benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-fluoro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-methoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3,4 dimethoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(4-chloro phenylmethyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-piperidin-1-yl-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-pyrrolidin-1-yl-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

4-benzyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-fluorobenzyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan -1-yl-7-chloro-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

4-benzyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-4-(4-chlorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-4(4-fluorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester

4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

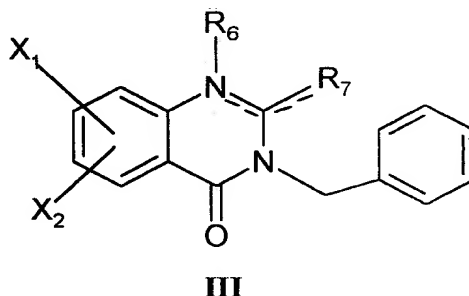
7-bromo-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a] quinazolin-5-one

7-bromo-4-(3-phenyl-allyl)-1-piperidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a] quinazolin-5-one

7-methyl-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-methyl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

18. Composés intermédiaires de formule générale III :



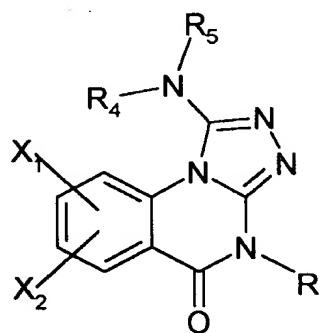
dans laquelle :

- 5           - X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont tels que définis à la revendication 1 ;
- les traits pointillés représentent des doubles liaisons optionnelles ;
- R<sub>6</sub> est hydrogène ; et
- R<sub>7</sub> est S ou hydrazino ;

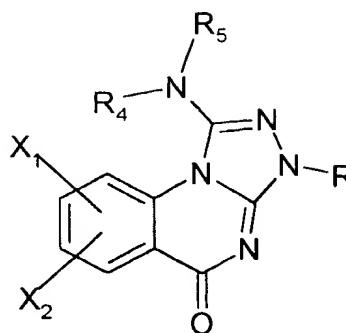
10           R<sub>7</sub> pouvant être lié à l'azote en R<sub>6</sub> pour former un cycle, particulièrement un triazole, éventuellement substitué par in groupement thioalkyle inférieur, mercapto ou halogène.



**19. Procédé de fabrication des composés de formule générale I et II :**



**I**

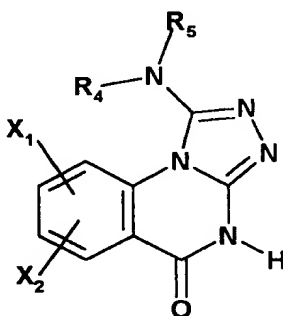


**II**

dans lesquels  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis à la revendication 1,

ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend la réaction d'un composé de formule générale IV :

5



**IV**

dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis à la revendication 1,

avec un composé de formule générale



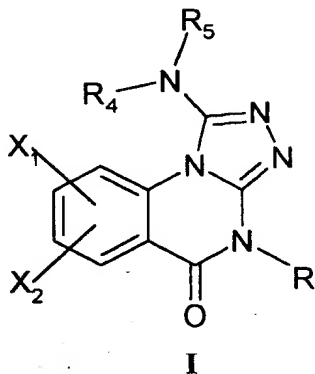
- 10 dans laquelle  $R$  est tel que défini précédemment et  $X'$  est un groupement halogène, particulièrement  $F$ ,  $Br$  ou  $Cl$ ,  $-OCOX_7$  ou  $-OSO_2X_7$  dans lesquels  $X_7$  est un groupement alkyle inférieur ou aryle ;

pour obtenir un mélange des composés de formule générale I et II qui sont ensuite éventuellement séparés.

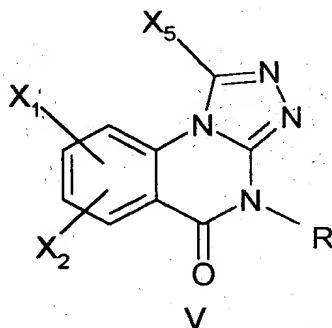
15



20. Procédé de fabrication des composés de formule générale I :



dans lesquels  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis à la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend la réaction d'un composé de formule générale V :



dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$  et  $R$  sont tels que définis à la revendication 1 et  $X_5$  est un groupement halogène, particulièrement F, Br ou Cl,  $-OCOX_7$ ,  $-OSO_2X_7$  ou  $-SO_2X_7$  dans lesquels  $X_7$  est un groupement alkyle inférieur ou aryle ;

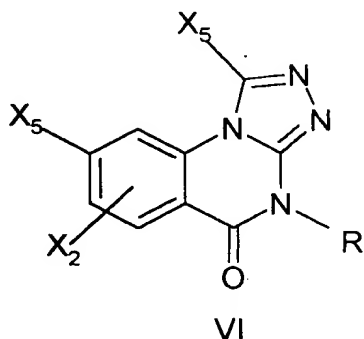
10 avec un composé de formule générale :



dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule générale I.



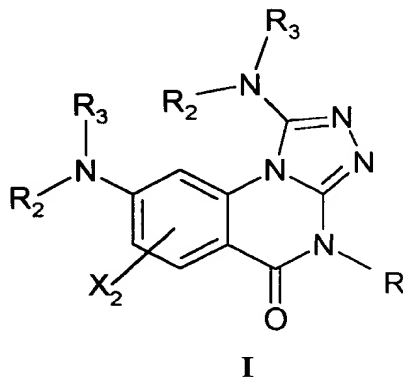
21. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce que lorsque  $X_1$  est  $-NR_2R_3$  et  $-NR_2R_3$  et  $-NR_4R_5$  sont identiques, les composés de formule I sont obtenus en faisant réagir un composé de formule générale VI :



5 dans laquelle  $X_2$ ,  $X_5$  et R sont tels que définis à la revendication 20, avec un composé de formule générale :

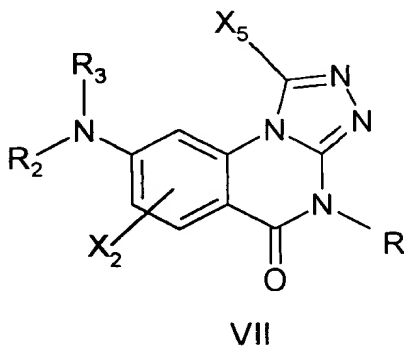


dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis à la revendication 20, pour obtenir un composé de formule générale (I) :



10

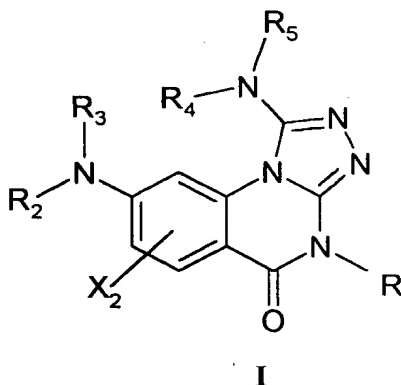
22. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce que lorsque  $X_1$  est  $-NR_2R_3$  et  $-NR_2R_3$  et  $-NR_4R_5$  sont différents, les composés de formule I sont obtenus en faisant réagir un composé de formule générale VII :



dans laquelle  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $R$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis à la revendication 20,  
avec un composé de formule générale :



- 5 dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis à la revendication 20,  
pour obtenir un composé de formule générale (I) :



23. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque  
des revendications 1 à 16 et un excipient acceptable en pharmacie.

10

24. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 pour la  
préparation d'un médicament destiné au traitement d'une maladie ou d'une affection relevant  
d'une thérapie par l'inhibition de phosphodiesterases, et plus particulièrement de la PDE4.

15 25. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est l'asthme.

26. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est la bronchite  
chronique ou l'atteinte pulmonaire aiguë.

20 27. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est la dermatite  
atopique.

28. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est l'hypertension  
pulmonaire.

25

29. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est l'insuffisance  
cardiaque ou pulmonaire.



30. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est le psoriasis.
- 5 31. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est une maladie inflammatoire du système digestif telle que la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn.
- 10 32. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est le diabète ou une maladie liée à un taux élevé de TNF- $\alpha$  telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë et la pancréatite aiguë.
33. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est l'hypertrophie bénigne de la prostate.
- 15 34. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est choisie parmi l'arthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques.
35. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est choisie parmi la dépression, l'atteinte neuronale causée par ischémie et l'ischémie cérébrale partielle.
- 20 36. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est le cancer, plus particulièrement les tumeurs malignes ou la leucémie lymphoïde chronique.
- 25 37. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 pour atténuer le développement de phénomènes de tolérance ou de dépendance à la morphine.
38. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 pour diminuer les pertes de mémoire du comportement.
- 30 39. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 pour la prévention d'accouchements prématurés.
40. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est la septicémie ou la défaillance polyviscérale.

- R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, représentent :

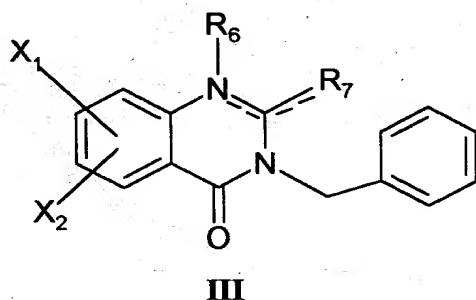
- alkyle inférieur, aralkyle, cycloalkyle ou cycloalkyl alkyle, lorsque R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont différents,
- alkyle inférieur lorsque R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont semblables, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> pouvant être liés pour former un cycle, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, phényle alkyle ou CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>, deux des atomes du cycle ainsi formé pouvant également faire partie d'un autre cycle choisi parmi phényle ou hétéroaryle comportant de 4 à 8 atomes incluant 1 à 4 hétéroatomes ;

éventuellement leurs formes racémiques et leurs isomères, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 15 Les composés de la présente invention sont utiles à titre d'inhibiteurs, notamment d'inhibiteurs sélectifs, de l'enzyme phosphodiesterase, et plus particulièrement l'enzyme PDE4.

L'invention concerne également des composés utilisés principalement à titre d'intermédiaires de synthèse des composés de formule I ou II. Ces composés intermédiaires ont la formule générale

20 III suivante :



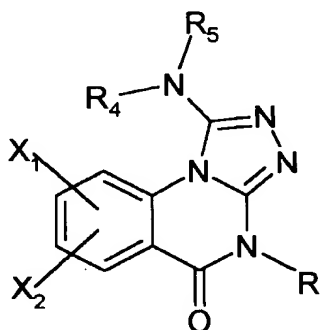
dans laquelle :

- X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment ;
- les traits pointillés représentent des doubles liaisons optionnelles ;
- R<sub>6</sub> est hydrogène ; et
- R<sub>7</sub> est S ou hydrazino ;

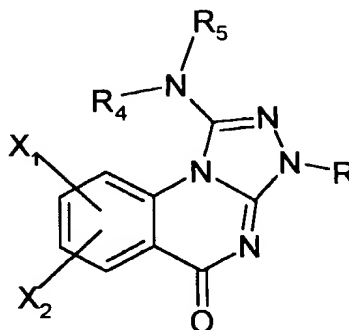
R<sub>7</sub> pouvant être lié à l'azote en R<sub>6</sub> pour former un cycle, particulièrement un triazole, éventuellement substitué par un groupement thioalkyle inférieur, mercapto ou halogène.

# Description détaillée de l'invention

La présente invention concerne donc les composés de formule générale I ou II :



I



II

dans lesquels  $X_1$ ,  $X_2$ , R,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment.

5

L'invention concerne particulièrement les composés de formule générale I ou II dans lesquels :

$X_1$  et  $X_2$  représentent un atome d'hydrogène, ou

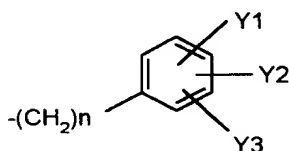
$X_1$  représente un atome d'hydrogène et  $X_2$  est un groupement halogène, amino, alkyle inférieur, hydroxy ou  $-NR_2R_3$  dans lesquels  $R_2$  et  $R_3$  sont des alkyles inférieurs, éventuellement liés pour

10

former un cycle,

R représente :

- un groupement alkyle inférieur, alcényle inférieur, 2-, 3- ou 4-pyridylalkyl éventuellement substitué sur le noyau pyridine par un alkyle inférieur, un halogène ou un hydroxy ;



15

dans lequel :

- n est un nombre entier de 1 à 3,
- $Y_1$ ,  $Y_2$  et  $Y_3$  représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement méthoxy,
- $Y_1$  et  $Y_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène et  $Y_3$  représente un groupement alkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes halogènes, alcoxy inférieur ou cyano, ou,
- $Y_1$  représente un atome d'hydrogène et  $Y_2$  et  $Y_3$ , semblables ou différents, représentent un groupement hydroxy, halogène ou alcoxy inférieur,

20

- cycloalkyl alkyle dans lequel l'alkyle comporte de 1 à 6, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone et le cycloalkyle comporte de 3 à 8, de préférence de 3 à 6 atomes de carbone,
- alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou alkylthio inférieur éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes : on préférera les groupements trisubstitués de type  $-(CH_2)_p-CF_3$ ,  $-O-(CH_2)_p-CF_3$  ou  $-S-(CH_2)_p-CF_3$ , dans lesquels p est un nombre entier de 0 à 3.

- De façon particulière pour les groupements  $X_1$  et  $X_2$  :

- $-NH-R_1$ , ou  $-NR_2R_3$  : lorsque l'alkyle inférieur est substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, alcoxy inférieur ou  $CO-Q_1-Q_2-Q_3$ , le nombre de substituants varie entre 1 et 4, de préférence entre 1 et 2,
- $-NR_2R_3$  : lorsque  $R_2$  et  $R_3$  sont liés pour former un cycle, ce cycle est caractérisé en ce qu'il comprend de préférence :
  - entre 1 et 4, plus particulièrement entre 1 et 2 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N, les substituants cycliques de ce type étant, de façon préférée, les cycles saturés de type  $C_mN$  dans lequel m est un nombre entier de 2 à 7, de préférence de 4 à 6, les cycles particulièrement préférés étant choisis parmi le groupe comportant pyrrolidine, piperidine, homopipéridine ou cyclooctylamine et
  - entre 0 et 4, de façon préférée entre 0 et 2, plus particulièrement entre 1 et 2 substituants choisis parmi hydroxy, cétone, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $-CO-Q_1-Q_2-Q_3$ ,
- les groupements  $X_1$  et  $X_2$  sont particulièrement situés en position 7 et 8 du cycle aromatique des composés de formule I et II auquel ils sont liés.

- De façon particulière pour le groupement R :

- les substituants  $Y_1$ ,  $Y_2$  et  $Y_3$  sont particulièrement situés en position 3 et/ou 4 du cycle aromatique auquel ils sont liés.

- De façon particulière pour les groupements  $R_4$  et  $R_5$  :

- lorsque  $R_4$  et  $R_5$  sont liés pour former un cycle, ce cycle est caractérisé en ce qu'il comprend de préférence :
  - entre 1 et 4 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N, les substituants cycliques de ce type étant, de façon préférée, les cycles saturés de type  $C_mN$ , dans laquelle m



est un nombre entier de 2 à 7, les cycles particulièrement préférés étant choisis parmi le groupe comportant pyrrolidine, piperidine, homopipéridine, cyclooctylamine ou piperazine et

- entre 0 et 4, de façon préférée entre 0 et 2 substituants choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou -CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>.

5

Parmi les composés préférés de la présente invention, on retrouve les composés suivants :

- 1 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 2 1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3-phenyl-allyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 3 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-allyl-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 4 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-methyl benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one
- 5 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 6 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 7 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 8 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-bromo benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 9 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-fluoro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 10 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-trifluoromethyl benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 11 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-cyanobenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 12 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-methoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 13 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-methoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 14 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-methoxybenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one
- 15 1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3, 4-dichlorobenzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one



L'invention concerne également les sels acceptables en pharmacie des composés de formule I ou II. On trouvera une revue des sels acceptables en pharmacie dans J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Toutefois, par sel pharmacologiquement acceptable d'un composé de formule I ou II présentant une fonction basique on entend les sels d'addition des composés de formule I ou II que l'on forme à partir d'acides minéraux ou organiques non toxiques comme par exemple les sels d'acides bromhydrique, chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, nitrique, acétique, succinique, tartrique, citrique, maléique, hydroxymaléique, benzoïque, fumarique, toluène-sulfonique, isethionique et autres. Les divers sels d'ammonium quaternaires des dérivés I ou II sont également inclus dans cette catégorie des composés de l'invention. Et par sel pharmacologiquement acceptable d'un composé de formule I ou II présentant une fonction acide on entend les sels usuels des composés de formule I ou II que l'on forme à partir de bases minérales ou organiques non toxiques comme par exemple les hydroxydes des métaux alcalins et alcalino-terreux (sodium, potassium, magnésium et calcium), les amines (dibenzyléthylènediamine, triméthylamine, pipéridine, pyrrolidine, benzylamine et autres) ou encore les hydroxydes d'ammoniums quaternaires comme l'hydroxyde de tétraméthylammonium.

Tels que mentionnés précédemment, les composés de formule I et II de la présente invention sont des inhibiteurs de l'enzyme phosphodiesterase et particulièrement de l'enzyme phosphodiesterase 4 (PDE4).

A ce titre, leur utilisation est préconisée dans le traitement de maladies ou d'affections relevant d'une thérapie par l'inhibition de PDE4. A titre d'exemple, l'utilisation des composés de la présente invention peut être préconisée lors du traitement de la septicémie, de la défaillance polyviscérale, de l'asthme, de la bronchite chronique, de la rhinite allergique, de la dermatite atopique, de l'hypertension pulmonaire, de l'insuffisance cardiaque ou pulmonaire, de l'insuffisance cardiaque congestive, du psoriasis, de maladies inflammatoires du système digestif telles que la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn, de maladies liées à un taux élevé de TNF- $\alpha$  telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë chez l'adulte et la pancréatite aiguë, de l'arthrite rhumatoïde, de la sclérose en plaques et de la dépression.

Les inhibiteurs de PDE4 de la présente invention peuvent également être utilisés pour le traitement de l'atteinte pulmonaire aiguë, de l'atteinte neuronale causée par ischémie (ischemia-induced neuronal damage), du diabète, du cancer, plus particulièrement les tumeurs malignes ou la leucémie lymphoïde chronique, et pour atténuer le développement de phénomènes de tolérance ou de dépendance à la morphine. Les composés de l'invention peuvent également contribuer à diminuer les pertes de mémoire du comportement (behavioral memory) telles qu'observées par exemple chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer.

- R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, représentent :

- alkyle inférieur, aralkyle, cycloalkyle ou cycloalkyl alkyle, lorsque R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont différents,
- 5 - alkyle inférieur lorsque R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont semblables, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> pouvant être liés pour former un cycle, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, phényle alkyle ou CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>, deux des atomes du cycle ainsi formé
- 10 pouvant également faire partie d'un autre cycle choisi parmi phényle ou hétéroaryle comportant de 4 à 8 atomes incluant 1 à 4 hétéroatomes ;

éventuellement leurs formes racémiques et leurs isomères, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

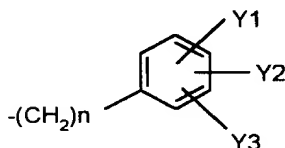
15 2. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon la revendication 1, dans lesquelles :

X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> représentent un atome d'hydrogène, ou

- X<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et X<sub>2</sub> est un groupement halogène, amino, alkyle inférieur, hydroxy ou -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> dans lesquels R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont des alkyles inférieurs, éventuellement liés pour
- 20 former un cycle,

R représente :

- un groupement alkyle inférieur, alcényle inférieur, 2-, 3- ou 4-pyridylalkyl éventuellement substitué sur le noyau pyridine par un alkyle inférieur, un halogène ou un hydroxy ;



25 dans lequel :

- n est un nombre entier de 1 à 3,
- Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement méthoxy,
- Y1 et Y2 représentent chacun un atome d'hydrogène et Y3 représente un
- 30 groupement alkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes halogènes, alcoxy inférieur, halogène ou cyano, ou,



- le groupement alkylthio inférieur est un groupement linéaire ou ramifié comportant de 1 à 5 atomes de carbone,
- le groupement alcényle inférieur comporte de 3 à 6 atomes de carbone,
- le groupement alcynyle inférieur comporte de 3 à 6 atomes de carbone,
- 5 - le groupement 2-, 3- ou 4-pyridylalkyle comprend un alkyle comprenant 1 à 5 atomes de carbone,
- le groupement aryle comporte de 5 à 8 atomes,
- le groupement aralkyle comprend un alkyle comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le groupement cycloalkyle comporte de 3 à 8 atomes de carbone,
- 10 - le groupement cycloalkyl alkyle comprend un alkyle comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- les groupements alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou alkylthio inférieur substitués par un ou plusieurs atomes halogènes sont choisis parmi les groupements  $-(CH_2)_p-$   $CF_3$ ,  $-O-(CH_2)_p-CF_3$  ou  $-S-(CH_2)_p-CF_3$ , dans lesquels p est un nombre entier de 0 à
- 15 3.

5. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon la revendication 1, dans lesquelles :

- $X_1$  et  $X_2$ , semblables ou différents, représentent  $-NR_2R_3$  dans lequel  $R_2$  et  $R_3$ , semblables ou différents, représentent un alkyle inférieur, éventuellement substitué
- 20 par 1 ou 2 groupements choisis parmi hydroxy, halogène, cyano, alcoxy inférieur ou  $-CO-Q_1-Q_2-Q_3$ , et
- $R_4$  et  $R_5$  sont liés pour former un cycle, ce cycle étant caractérisé en ce qu'il comprend entre 1 et 4 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N.

25 6. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon la revendication 1 ou 5, dans lesquelles  $R_4$  et  $R_5$  sont liés pour former un cycle choisi parmi les cycles saturés de formule  $C_mN$  dans laquelle m est un nombre entier de 2 à 7.

30 7. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon la revendication 6, dans lesquelles  $R_4$  et  $R_5$  sont liés pour former un cycle choisi parmi le groupe comportant pyrrolidine, piperidine, homopipéridine ou piperazine.

35 8. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon l'une quelconque des revendication 5 à 7, dans lesquelles le cycle formé par la liaison de  $R_4$  et  $R_5$  comprend entre 0 et 4 substituants choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $-CO-Q_1-Q_2-Q_3$ .



9. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon l'une quelconque des revendication 1 à 8, dans lesquelles  $X_1$  et  $X_2$  sont situés en position 7 et 8 du cycle aromatique des composés de formule I et II auquel ils sont liés.

5

10. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon l'une quelconque des revendication 1 à 3, dans lesquelles  $X_1$  et  $X_2$  représentent  $-NR_2R_3$  dans lequel  $R_2$  et  $R_3$  sont liés pour former un cycle, comprenant entre 1 et 4 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N.

10 11. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lesquelles  $R_2$  et  $R_3$  sont liés pour former un cycle choisi parmi les cycles saturés de formule  $C_mN$  dans laquelle m est un nombre entier de 2 à 7.

15 12. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lesquelles  $R_2$  et  $R_3$  sont liés pour former un cycle choisi parmi le groupe comportant pyrrolidine, piperidine, homopipéridine ou cyclooctylamine.

20 13. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon l'une quelconque des revendication 1 à 12, dans lesquelles les substituants  $Y_1$ ,  $Y_2$  et  $Y_3$  sont situés en position 3 et/ou 4 du cycle aromatique auquel ils sont liés.

14. 14. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisés en ce qu'il s'agit de composés de formule I.

25 15. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones choisies parmi le groupe comprenant :

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-3-(3-phenyl-allyl)-3H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-allyl-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-methyl benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(3-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-chloro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-bromo benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

1-azepan-1-yl-7-chloro-4-(4-fluoro benzyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one

30. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est le psoriasis.
- 5 31. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est une maladie inflammatoire du système digestif telle que la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn.
- 10 32. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est le diabète ou une maladie liée à un taux élevé de TNF- $\alpha$  telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë et la pancréatite aiguë.
33. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est l'hypertrophie bénigne de la prostate.
- 15 34. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est choisie parmi l'arthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques.
35. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est choisie parmi la dépression, l'atteinte neuronale causée par ischémie et l'ischémie cérébrale partielle.
- 20 36. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est le cancer, plus particulièrement les tumeurs malignes ou la leucémie lymphoïde chronique.
- 25 37. Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que la maladie est la septicémie ou la défaillance polyviscérale.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**